

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

Síndrome de *small for flow* en un modelo porcino de hepatectomía extendida: descripción de los cambios precoces y evaluación del *precondicionamiento regenerativo* con embolización portal como estrategia de prevención

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

José Manuel Asencio Pascual

Director
José Luis García Sabrido

Madrid, 2014

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía



Título: *"Síndrome de "Small for Flow" en un modelo porcino de hepatectomía extendida: Descripción de los cambios precoces y evaluación del "Precondicionamiento regenerativo" con embolización portal como estrategia de prevención. "*

Autor:

José Manuel Asencio Pascual

Director:

Prof. José Luis García Sabrido

Madrid Junio 2014

“Los acontecimientos que ocurrieron en el primer segundo después del Big Bang marcaron la evolución posterior del Universo...”

Lawrence Krauss, 2013
Astrofísico y Físico Teórico

Dedicatoria

A mi mujer Beatriz Blasco Marzal

Agradecimientos

A mi mujer Beatriz, su cariño y comprensión han iluminado cada día dedicado a esta Tesis que es más suya que mía. Ella puso toda la tenacidad y el empuje necesarios para la realización de esta Tesis doctoral. Gracias.

A mis hijos Carmen, José Manuel y Beatriz por la felicidad que nos transmiten cada día, con la que es fácil afrontar cualquier empresa.

A mis padres, Fco Javier y M^a Josefa, por enseñarme la senda del trabajo constante y la honestidad. Por su amor incondicional y su apoyo en los momentos difíciles como cuando conquistamos Lisboa.

A mi suegra Carmina y mi cuñada Ana por su disposición y cariño. Ellas hacen que todo parezca sencillo.

A mi tío, el Dr. Salvador Pascual que me inyectó el veneno de la cirugía cuando mis pies caminaban irremediabilmente hacia un laboratorio.

A mi Maestro y Mentor, el Prof. García Sabrido por transmitirme el hábito de trabajo, estudio y constancia. Su apoyo a lo largo de la investigación, las discusiones científicas, las charlas de política, historia, arte... “La cirugía está en la cabeza no en las manos”. Aprender a hombros de un Gigante es un gran honor y una responsabilidad.

A los Dres. Olmedilla y Pérez Peña por su apoyo a lo largo de toda la investigación y su disponibilidad ante cada nuevo reto científico.

A las Dras. Peligros y Sola, por haber tenido la paciencia y generosidad de examinar cada una de las biopsias de los animales aquí estudiados. Esas visitas al despacho de Isabel fueron muy relajantes.

Al Prof. López Baena, compañero incansable siempre dispuesto, con el que he compartido el camino en la búsqueda del “Small for Flow”.

A Pablo, Álvaro, Miriam, Juan, Cristina y Sami, los residentes que forman parte del grupo de estudio del “Small for Size” y al Dr. Casanova, por su ayuda a lo largo de estos 3 años para la realización de tantas mediciones, biopsias, analíticas... Ha merecido la pena.

A Javier Vaquero por guiarme, de manera altruista, por la senda del método científico.

A Carolina, por no permitir que olvidásemos ni una sola de las biopsias.

Al Dr. Steiner con el que perfeccionamos la cirugía porcina en tantas tardes de invierno.

A los doctores Carballal y Hermes por su amable colaboración en la monitorización de la presión intracraneal.

Al Prof. Jesús Usón, Paco Sánchez-Margallo, Carmen Calles, Elena Abellán, Alberto Ballestin y todos los miembros del Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón (CCMIJU) que nos han facilitado tanto la investigación.

Abreviaturas y Acrónimos.

Abreviaturas y Acrónimos

AND	Ácido Desoxirribonucleico
ALLPS	Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy
ALPPS	Ligadura Portal y Transección Parenquimatosa
ATP	Adenosin Trifosfato
BD	Conductos Biliares
CASH	Esteatohepatitis asociada a la Quimioterapia
CCMIJU	Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón
CFI	Índice de Función Cardíaca
CI	Índice Cardíaco
CO	Monóxido de Carbono
Dpmax	Velocidad de Aumento de la Presión Arterial
ECG	Electrocardiograma
EGF	Factor de Crecimiento Epidérmico
Egr-1	Factor de Respuesta Temprana del Crecimiento
ELWI	Índice de Agua Pulmonar Extravascular
ET-1	Endotelina 1
FA	Flujo Arterial
FC	Frecuencia Cardíaca
FHT	Flujo Hepático Total
FP	Flujo Portal
FPP	Flujo Portal por Peso
G0	Células en Reposo
GC	Gasto Cardíaco
GDPS	Gradiente Portosistémico
GEDÍ	Índice de Volumen Telediastólico Global
GWRW	Graft weight/recipient weight ratio
H2S	Hidrógeno Sulfídico
HA	Arteria Hepática
HABR	Hepatic Arterial Buffer Response
HGF	Factor de Crecimiento Hepatocitario
HGUGM	Hospital General Universitario Gregorio Marañón
HR	Frecuencia Cardíaca
HSC	Célula Estrellada
HVPG	Gradiente de Presión Portosistémico
IGC	Aclaramiento del Verde de Indocianina
IgG	Inmunoglobulina G
IHPH	Insuficiencia Hepática Posthepatectomía
IVS	Volumen Sistólico Indexado
KC	Célula de Kupffer
LLD	Lóbulo Lateral Derecho
LLI	Lóbulo Lateral Izquierdo

LLL	Lóbulo Lateral Izquierdo
LMD	Lóbulo Medial Derecho
LMI	Lóbulo Medial Izquierdo
LML	Lóbulo Medial Izquierdo
LPS	Lipopolisacárido
MELD	Model for end stage liver disease
MMP	Metaloproteasa
N	Nervios Sensoriales
NO	Óxido Nítrico
PAD	Presión Arterial Diastólica
PAM	Presión Arterial Media
PAS	Presión Arterial Sistólica
PBp	Flujo Portal Basal por Peso
PCNA	Índice Proliferating Cell Nuclear Antigen
PDR	Plasma Disappearance Rate
PI	Índice de Pulsatilidad
PIa	Índice de Pulsatilidad Arterial
PIC	Presión Intracranial
PIp	Índice de Pulsatilidad Portal
PP	Presión Portal
PRL-1	Fosfatasa del Hígado Regenerante-1
PV	Vena Porta
PVC	Presión Venosa Central
PVE	Embolización Portal
PVPI	Permeabilidad Vascular Pulmonar Indexada
PVSH	Presión de la Vena Suprahepática
RLL	Lóbulo Lateral Derecho
RML	Lóbulo Medial Derecho
RVS	Resistencias Vasculares Sistémicas
SEC	Célula Endotelial Sinusoidal
SFFS	Small for Flow Syndrome
SFSS	Small for Size Syndrome
SOS	Síndrome de Obstrucción Sinusoidal
SVI	Índice de Volumen Sistólico
SVRI	Índice de Resistencias Vasculares Sistémicas
SVV	Variación de Volumen Sistólico
TA	Presión Arterial
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TGF	Factor de Crecimiento Tumoral
TIPS	Shunt Portosistémico Transhepático
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
uPA	Uroquinasa
VEGF	Factor de Crecimiento Epitelial Vascular
VEGFR-1	Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular

VVS

Variación del Volumen Sistólico

Índice.

1.- Resumen.....	25
1.1.- Resumen en castellano.....	27
1.2.- Resumen en inglés.....	37
2.-Introducción.....	47
2.1.- Historia de la cirugía hepática.....	49
2.2.- Anatomía del hígado porcino.....	58
2.3.- Anatomía y fisiología de la microcirculación hepática.....	61
2.3.1.- Introducción.....	61
2.3.2.- Fisiología de la microcirculación hepática.....	61
2.3.3.- Anatomía de la microcirculación hepática.....	64
2.4.- Definición y bases fisiopatológicas del Síndrome de "Small for Size"	69
2.5.- Estrategias para aumentar el volumen hepático remanente.....	77
2.5.1.- Embolización portal.....	77
2.5.2.- Cirugía en dos tiempos: "Two-Stage Hepatectomy"	79
2.5.3.- Ligadura portal y transección parenquimatosa (ALPPS).....	79
2.6.- Maniobras de modulación portal.....	81
2.6.1.- Esplenectomía/ligadura arteria esplénica.....	81
2.6.2.- Creación de un shunt portosistémico.....	81
2.6.3.-Métodos farmacológicos de modulación portal.....	82
2.7.- Concepto de Síndrome de "Small for Flow" e importancia en la estrategia quirúrgica.....	84
2.8.- Regeneración hepática. Concepto de "Precondicionamiento regenerativo"...	91
2.8.1.- Regeneración hepática.....	91
2.8.2.- Concepto de "Precondicionamiento regenerativo"	95
3.-Justificación.....	101
4.-Hipótesis y Objetivos.....	105
4.1.- Hipótesis.....	107
4.2.- Objetivos Primarios.....	108
4.3.- Objetivos Secundarios.....	108

5.- Material y métodos.....	109
5.1.- Metodología de evaluación e instrumentación.....	111
5.1.1.- Monitorización de la hemodinámica sistémica.....	111
5.1.2.- Monitorización de la hemodinámica y función hepática.....	113
5.1.3.- Embolización portal.....	115
5.1.4.- Evaluación del volumen hepático mediante TAC.....	117
5.1.5.- Monitorización de la presión intracraneal.....	120
5.1.6.- Estudio histológico y evaluación de la proliferación celular.....	124
5.2.- Ámbito.....	128
5.3.- Periodo de estudio.....	130
5.4.- Modelos experimentales.....	130
5.4.1.- Modelo de hepatectomía secuencial.....	130
5.4.1.1.- Diseño del estudio.....	130
5.4.1.2.- Protocolo quirúrgico y anestésico.....	132
5.4.1.3.- Análisis de los datos.....	133
5.4.2.- Modelo de hepatectomía hiperextendida	134
5.4.2.1.- Diseño del estudio.....	134
5.4.2.2.- Protocolo para la toma de muestras y mediciones.....	135
5.4.2.3.- Protocolo de anestesia.....	137
5.4.2.4.- Protocolo quirúrgico.....	139
5.4.2.5.- Protocolo de medición de la presión intracraneal.....	141
5.4.2.6.- Análisis estadístico.....	141
5.4.3.- Modelo de hepatectomía extendida.....	142
5.5.- Personal implicado.....	143
6.- Resultados.....	145
6.1.- Características generales de los grupos y hemodinámica sistémica.....	147
6.1.1.- Modelo de hepatectomía secuencial.....	147
6.1.2.- Modelo de hepatectomía hiperextendida.....	147
6.1.2.1.- Datos basales.....	148

6.1.2.2.- Datos post-resección.....	148
6.1.2.3.- Datos hemodinámicos a las 24 horas.....	148
6.1.3.-Modelo de hepatectomía extendida.....	149
6.1.3.1.- Datos hemodinámicos basales.....	149
6.1.3.2.- Datos hemodinámicos post-resección.....	150
6.1.3.3.- Datos hemodinámicos a las 24 horas.....	150
6.2.- Datos de la hemodinámica hepática.....	151
6.2.1.-Modelo de hepatectomía secuencial.....	151
6.2.2.-Modelo de hepatectomía hiperextendida.....	153
6.2.2.1.- Datos hemodinámica hepática basales.....	153
6.2.2.2.- Datos de hemodinámica hepática después de la resección.....	154
6.2.3.- Modelo de hepatectomía extendida.....	158
6.2.3.1.- Datos hemodinámica hepática basales.....	158
6.2.3.2.- Datos de hemodinámica hepática después de la resección.....	159
6.2.4.- Evaluación de la presión portal como predictor del daño histológico.....	161
6.3.- Evolución de la masa hepática remanente.....	162
6.3.1.- Modelo de hepatectomía secuencial.....	162
6.3.2.- Modelo de hepatectomía hiperextendida.....	164
6.3.3.- Modelo de hepatectomía extendida.....	166
6.4.- Datos de la función hepática medida con el PDR.....	168
6.4.1.- Modelo de hepatectomía hiperextendida.....	168
6.4.2.- Modelo de hepatectomía extendida.....	169
6.5.- Evolución de la coagulación y bioquímica.....	170
6.5.1.-Modelo de hepatectomía hiperextendida.....	170
6.5.1.1.-Hematimetría.....	170
6.5.1.2.- Estudio de la coagulación.....	170
6.5.1.3.- Bioquímica hepática y función renal.....	171

6.5.2.- Modelo de hepatectomía extendida.....	172
6.5.2.1.- Hematimetría.....	172
6.5.2.2.- Estudio de la coagulación.....	173
6.5.2.3.- Bioquímica hepática.....	173
6.6.- Datos del daño histológico.....	174
6.6.1.-Modelo de hepatectomía secuencial.....	174
6.6.2.-Modelo de hepatectomía hiperextendida.....	175
6.6.3.- Modelo de hepatectomía extendida.....	184
6.7.- Evolución de la presión intracraneal.....	184
6.7.1.- Modelo de hepatectomía hierextendida.....	184
6.7.2.- Modelo de hepatectomía extendida.....	185
6.8.- Correlaciones.....	186
6.8.1.- Correlación entre presión portal y flujo.....	186
6.8.2.- Correlación entre presión portal y daño histológico.....	188
6.8.3.- Correlación entre presión portal y función hepática.....	188
6.8.4.- Correlación entre presión portal e índice de proliferación.....	189
6.8.5.- Estudio del índice de pulsatilidad portal.....	190
6.8.6.- Estudio del índice de pulsatilidad arterial.....	191
6.8.7.- Estudio del flujo arterial post-resección.....	192
6.8.8.- Estudio del flujo hepático total post-resección.....	193
6.8.9.- Estudio del flujo arterial post-resección por 100g.....	194
6.8.10.- Estudio del flujo portal post-resección.....	196
6.8.11.- Estudio del flujo portal por 100g post-resección.....	198
6.8.12.- Estudio según porcentaje de hipertrofia post-embolización.....	199
7.- Limitaciones del estudio.....	201
8.- Discusión.....	205
8.1.- Descripción del Síndrome de “Small for Flow” en nuestro modelo.....	212
8.2.- Evaluación de la capacidad del “Precondicionamiento regenerativo” para atenuar los cambios hemodinámicos, histológicos y de función hepática.....	221

8.2.1.- Efecto del “Precondicionamiento regenerativo” sobre los cambios hemodinámicos.....	221
8.2.2.- Efecto del “Precondicionamiento regenerativo” sobre las alteraciones histológicas.....	224
8.2.3.- Efecto del “Precondicionamiento regenerativo” sobre la regeneración hepática.....	225
8.2.4.- Efecto del “Precondicionamiento regenerativo” sobre la función hepática.....	226
8.3.- Descripción de los cambios de la presión intracraneal y su implicación en la clínica.	227
9.- Conclusiones.....	229
10.- Bibliografía.....	233
11.- Anexos.....	263
11.1.- Tablas de hemodinámica en el modelo de hepatectomía secuencial.....	265
11.2.- Tablas de hemodinámica en el modelo de hepatectomía hiperextendida.....	266
11.2.1.- Datos Basales.....	266
11.2.2.- Datos post-resección.....	267
11.2.3.- Datos a las 24 horas.....	268
11.3.- Tablas de hemodinámica en el modelo de hepatectomía extendida.....	269
11.3.1.- Datos basales.....	269
11.3.2.- Datos post-resección.....	270
11.3.3.- Datos a las 24 horas.....	271
11.4.-Tablas de hemodinámica hepática en el modelo de hepatectomía hiperextendida.....	272
11.4.1.- Datos basales.....	272
11.4.2.- Datos post-resección.....	273
11.5.-Tablas de hemodinámica hepática en el modelo de hepatectomía extendida.....	275
11.5.1.- Datos basales.....	275
11.5.2.- Datos post-resección.....	276
11.6- Tablas sobre el remanente hepático en el modelo de hepatectomía hiperextendida.....	277

11.6.1.- Datos del peso del hígado.....	277
11.6.2.- Datos de volumen hepático.....	277
11.7.- Tablas sobre el remanente hepático en el modelo de hepatectomía extendida.....	278
11.7.1.- Datos del peso del hígado.....	278
11.7.2.- Datos de volumen hepático.....	278
11.8.- Tablas de los datos de la función hepática medida con el PDR en el modelo de hepatectomía hiperextendida.....	279
11.9.- Tablas de los datos de la función hepática medida con el PDR en el modelo de hepatectomía extendida.....	279
11.10.- Tablas y gráficos de la evolución de la coagulación, bioquímica y hematimetría en el modelo de hepatectomía hiperextendida.....	280
11.10.1.- Datos basales.....	280
11.10.2.- Datos post-resección.....	281
11.10.3.- Datos a las 24 horas.....	282
11.11.- Tablas de la evolución de la coagulación, bioquímica y hematimetría en el modelo de hepatectomía extendida.....	283
11.11.1.- Datos basales.....	283
11.11.2.- Datos post-resección.....	284
11.11.3.- Datos a las 24 horas.....	285
11.12.- Tablas y gráficos de los datos del daño histológico en el modelo de hepatectomía hiperextendida.....	286
11.13.- Tablas y gráficos de los datos del daño histológico en el modelo de hepatectomía extendida.....	288
11.14.- Correlaciones (índice Rho de Spearman).....	290
11.14.1.-Correlación entre presión portal y flujos.....	290
11.14.2.- Correlación entre presión portal y daño histológico.....	292
11.14.3.- Correlación entre presión portal y función hepática.....	294
11.14.4.- Correlación entre presión portal e índice de proliferación.....	295
11.14.5.- Estudio del índice de pulsatilidad portal.....	296
11.14.6.- Estudio del índice de pulsatilidad arterial.....	298

11.14.7.- Estudio del flujo arterial post-resección.....	300
11.14.8.- Estudio del flujo hepático total post-resección.....	302
11.14.9.- Estudio del flujo arterial por 100g post-resección.....	304
11.14.10.-Estudio del flujo portal post-resección.....	306
11.14.11.- Estudio del flujo portal post-resección por 100g.....	308
11.14.12.- Estudio del porcentaje de hipertrofia postembolización.....	311
11.15.- Hojas de recogida de datos.....	313
11.15.1.-Hoja de recogida de datos intraoperatorios.....	313
11.15.2.-Tabla de recogida de datos radiológicos.....	315
11.15.3.- Hoja de recogida de datos postoperatorios.....	319
11.16.- Informe del Director de Tesis Doctoral.....	321
11.17.- Publicaciones derivadas de la investigación.....	325

1.- Resumen.

1.- Resumen en castellano

Título

"Síndrome de "Small for Flow" en un modelo porcino de hepatectomía extendida: Descripción de los cambios precoces y evaluación del "Precondicionamiento regenerativo" con embolización portal como estrategia de prevención".

Introducción

La hepatectomía parcial produce una serie de cambios hemodinámicos en el hígado remanente que ponen en funcionamiento el mecanismo de regeneración hepática mediante la activación de numerosos genes y la producción de óxido nítrico y otras citoquinas y factores de crecimiento.

Cuando el volumen de parénquima remanente no es capaz de adaptarse a la nueva situación hemodinámica, bien porque hay una discrepancia entre la masa hepática y el flujo portal que recibe o bien porque el parénquima remanente tenga alteraciones estructurales que disminuyan su capacidad de adaptabilidad al hiperflujo, se produce una situación de hipertensión portal que dificulta el proceso de regeneración hepática y puede conducir a una insuficiencia hepática y finalmente a la muerte.

El síndrome de "Small for Flow" o síndrome de "Pequeño para el Flujo" (SFFS) es un concepto nuevo que se basa en hallazgos intraoperatorios. Mediante la medición de flujos y presión portales y del flujo arterial hepático, se puede detectar como el hiperaflujo portal condiciona un deterioro en el flujo arterial y un aumento en la presión portal.

Una vez detectada la presencia del SFFS debemos establecer una serie de medidas escalonadas hasta que comprobemos la resolución del desajuste hemodinámico. Relegar el tamaño a un segundo plano frente al flujo, proporciona una nueva línea de

trabajo para expandir los límites de seguridad en la cirugía hepática. No sólo bajando los límites mínimos de parénquima remanente necesario, sino también aumentando ese límite en caso de hígados con una estructura alterada que no sea capaz de adaptarse a los cambios hemodinámicos que acontecen después de la resección.

Una estrategia que se ha postulado para prevenir el desarrollo del SFSS es el “Precondicionamiento regenerativo”. Basado en el concepto que predice que el mismo volumen de masa hepática tolera mejor la resección si los hepatocitos se encuentran dentro del ciclo proliferativo. Nagano propuso la embolización portal como “Precondicionamiento regenerativo” previo a la cirugía y demostró una mejor tolerancia del parénquima a la resección. Sin embargo, no estudió la capacidad de esta medida para atenuar los cambios hemodinámicos y evitar las alteraciones histológicas descritas en el SFSS.

El objetivo de este trabajo es comprobar si los modelos utilizados en nuestra investigación reproducen los cambios del SFSS y evaluar la eficacia del “Precondicionamiento regenerativo”, realizado mediante embolización portal 24 horas antes de la cirugía, para atenuar las alteraciones hemodinámicas, estructurales y funcionales del SFSS.

Objetivos

La presente investigación pretende realizar una descripción de los cambios precoces que acontecen en el SFSS, desde el punto de vista hemodinámico, funcional y de la estructura hepática. Se intentará correlacionar la intensidad de esos cambios con la cantidad de parénquima resecado.

Una vez descritos los criterios que definen el SFFS, evaluaremos la idoneidad de tres modelos porcinos de resección hepática para el estudio del SFFS .

A continuación evaluaremos el impacto de la aplicación del “Precondicionamiento regenerativo”, en este caso con embolización portal realizada 24 horas antes de la resección hepática, sobre los cambios hemodinámicos, funcionales y estructurales que se producen después de una hepatectomía del 90% del parénquima en el primer modelo y del 70% en el segundo.

Material y método

Para la descripción de los cambios precoces del SFFS y su relación con el grado de resección hepática, se empleó un modelo porcino de hepatectomía secuencial.

La evaluación del impacto del “Precondicionamiento regenerativo” sobre el SFFS, se realizó en dos modelos diferentes: un modelo de hepatectomía hiperextendida del 90% del parénquima hepático y otro de hepatectomía extendida del 70%.

1. Modelo de hepatectomía secuencial

Se realizó un estudio experimental prospectivo agudo sobre un modelo porcino. En este estudio se estudiaron 11 animales minipigs de un peso medio de 39.15kg (22-50kg).

Los experimentos consistieron en la realización de segmentectomías hepáticas sucesivas, de izquierda a derecha.

Después de cada segmentectomía se realizó la medición de flujo portal y arterial hepático, presión portal y en vena suprahepática y se tomó una biopsia del parénquima remanente.

Una vez completada la resección de los cuatro segmentos se tomó nueva muestra histológica del hígado remanente, se registraron los parámetros hemodinámicos y se sacrificó al animal.

2. Modelo de hepatectomía hiperextendida

Es un estudio experimental prospectivo de supervivencia de 24 horas. En este modelo se emplearon 20 cerdos minipigs hembra de entre 28 y 60kg.

La investigación se realizó en dos grupos de estudio: control y preconditionamiento.

a.- Grupo control: 10 animales fueron anestesiados con Propofol bajo el protocolo anestésico. Una vez anestesiados se colocó un sensor de medición de presión intracraneal (PIC) realizando la medición basal. Posteriormente se trasladó a cada animal a la sala de radiodiagnóstico para la realización de una tomografía axial computarizada (TAC). Una vez de regreso en el quirófano, se procedió a la canulación de vías y toma de muestras y mediciones previa a la resección. A continuación se procedió a la resección del 90% del parénquima hepático y al control hemostático. Pasados 10 minutos y comprobada la estabilidad hemodinámica del animal, se repitieron las mediciones y toma de muestras. Se realizó el cierre de la laparotomía en dos planos y se trasladó al animal a la sala de radiodiagnóstico para realización de nueva TAC. Completados los estudios, el animal quedó en observación con soporte respiratorio invasivo hasta la mañana siguiente. Durante la observación se monitorizó la PIC de manera horaria. A la mañana siguiente se tomaron muestras sanguíneas, se repitió la monitorización hemodinámica y medición del ratio de desaparición del plasma (PDR) del verde de indocianina (IGC) y se sacrificó a los animales.

b.- Grupo de “Precondicionamiento regenerativo”: En este grupo, 24 horas antes de la cirugía, los animales fueron anestesiados y trasladados a la sala de radiodiagnóstico para la realización de TAC. Posteriormente en la sala de Radiología intervencionista, se procedió a la canulación portal con medición de presión portal, medición de PDR y toma de muestras sanguíneas. A través del catéter portal se llevó a cabo la embolización portal del 90% del parénquima con control radiológico. Una vez completada la embolización, el animal se despertó y pasó al cubículo de observación con acceso a líquidos, hasta el día después. Veinticuatro horas después se procedió según lo descrito en el grupo control.

Los datos hemodinámicos, funcionales e histológicos de ambos grupos, fueron comparados para evaluar la eficacia de la embolización portal.

3. Modelo de hepatectomía extendida

Este estudio consta de los mismos grupos de tratamiento y control que en el estudio anterior. En cada grupo se incluyeron 5 animales.

A diferencia del estudio anterior, en este modelo la resección hepática comprende el 70% del parénquima nativo. El resto del diseño y metodología coincide con el estudio de hepatectomía hiperextendida.

Resultados

Modelo de hepatectomía secuencial

En este grupo se pudo completar la cirugía en 8 de los 11 animales, 3 de ellos fallecieron 2 por hemorragia y uno por embolismo gaseoso.

A medida que se completaban las segmentectomías se observó cómo aumentaba el flujo portal ponderado por peso hasta llegar a 379.08 ± 178.34 mL/min/100g, por encima de los 250 mL/min/100g que definen la presencia del SFFS. El flujo arterial también disminuye a lo largo de la cirugía acompañándose de un aumento de la presión portal que pasa de 8.50 ± 2.00 mm de Hg hasta 12.00 ± 3.46 mm de Hg al final de la cirugía. De la misma manera se objetiva un aumento progresivo del gradiente portosistémico que pasa de 1.87 ± 1.88 mm de Hg a 8.97 ± 5.55 mm de Hg.

El porcentaje de flujo hepático total (FHT) que depende del flujo arterial (FA) pasa de 16.92% al inicio de la cirugía a 8.97% al final de esta.

El análisis de las biopsias tomadas cinco minutos después de cada segmentectomía, revela la presencia de dilatación sinusoidal al principio de la cirugía, posteriormente aparece congestión sinusoidal y al final del procedimiento predomina la hemorragia perisinusoidal.

Modelo de hepatectomía hiperextendida

En el grupo control, la presión portal aumenta después de la cirugía, presentando la mayoría de los animales una presión portal (PP) por encima de 20mm de Hg (PP media de 20.9 ± 4.5 mm de Hg). Este aumento de la PP se vuelve a acompañar como en el modelo anterior, de un descenso en el FHT (975.30 ± 214.10 mL/min vs 428.10 ± 170.61 mL/min) en el flujo portal (640.80 ± 189.19 mL/min al inicio vs 381.40 ± 170.70 mL/min al final de la cirugía) y en el flujo arterial (334.50 ± 231.13 mL/min al inicio vs 46.70 ± 20.06 mL/min al final).

El flujo portal ponderado por 100 gramos aumenta pasando de 68.38 ± 23.54 mL/min/100g al inicio a 245.02 ± 115.62 mL/min/100g al final de la cirugía, que está

cerca del límite marcado en el SFFS. Este aumento de flujo portal a través de un volumen sinusoidal reducido se refleja en el aumento del gradiente de presión portosistémico pasando de 1.11 ± 1.90 mm de Hg al inicio de la cirugía a 13.20 ± 7.16 mm de Hg al final de la misma.

Al terminar la hepatectomía, a pesar de no haber diferencias en cuanto al flujo portal entre ambos grupos, el grupo control presenta una elevación de la PP con una media de 20.90 ± 5.40 mm de Hg frente a 16.10 ± 4.06 mm de Hg en el grupo de preconditionamiento. Además, sólo un animal en el grupo de tratamiento tuvo una PP por encima de 20 mm de Hg que es el límite que establece el SFFS. Incluso en estas condiciones tan extremas de desajuste hemodinámico en el que el grupo de tratamiento presenta un flujo portal de 295.01 ± 211.02 mL/min/100g, el “Precondicionamiento regenerativo” consigue atenuar el aumento de la PP y mantenerla por debajo de los límites de riesgo de SFFS. Esto es importante porque se observó una correlación inversa entre la PP post-resección y el PDR post-resección ($p=0.08$) por lo que parece que atenuar el incremento en la PP puede ayudar a preservar la función hepática.

No se han podido demostrar diferencias entre ambos grupos en cuanto a la media del score histológico basal, post-resección y a las 24 horas, ni en la media de las variables que componen dicho score salvo en el edema periportal post-resección que es mayor en los animales del grupo control. Sin embargo al observar la distribución de la puntuación de cada una de las variables se observa una clara tendencia a ser menor en el grupo de tratamiento, por lo que aunque no hay diferencia en las medias salvo en el edema periportal, podemos afirmar que hay indicios de una atenuación del daño histológico en los animales del grupo de tratamiento.

En el estudio no encontramos diferencias en cuanto al estado replicativo, al inicio de la cirugía ni después de la resección pero si a las 24 horas donde casi todos los animales del grupo de tratamiento tenían un ki-67 mayor o igual a 5% y todos los del grupo control <2%. Esto refleja que el “Precondicionamiento regenerativo”, estimula la proliferación celular 24 horas antes de la cirugía y por eso 24 horas después de la cirugía y 48 horas después del primer estímulo de regeneración se produce un pico de replicación que es mayor que en los animales del grupo control.

La función hepática medida por el PDR después de la resección se vio preservada en los animales del modelo de hepatectomía hiperextendida, siendo mayor en los animales del grupo de tratamiento, que en los animales del grupo control. Sin embargo, a las 24 horas, debido a que se trata de una situación extrema desde el punto de vista hemodinámico y funcional, el preconditionamiento no es capaz de mantener ese beneficio en cuanto a preservación de función hepática.

Modelo de hepatectomía extendida

Los beneficios del preconditionamiento se observaron ya al inicio de la cirugía, al presentar estos animales un mayor flujo arterial, flujo arterial por 100g y mayor porcentaje del FHT aportado por el flujo arterial con un menor índice de pulsatilidad arterial (PIa) que los animales del grupo control.

En este caso el mayor porcentaje de FHT aportado por el flujo arterial al inicio de la cirugía y un mayor flujo arterial basal, se asociaron con un aumento del PDR después de la resección y del PDR a las 24 horas de la cirugía actuando como protectores de la función hepática.

Los animales del grupo de tratamiento presentaron mayor presión portal basal que se asoció a un aumento del PDR a las 24 horas de la cirugía (índice Rho de Spearman 0.81, $p=0.01$) protegiendo por tanto la función hepática.

Al terminar la hepatectomía, los animales del grupo de “Precondicionamiento regenerativo”, presentaron un flujo arterial por 100g mayor que los del grupo control ($p=0.01$) que se volvió a asociar con un aumento en el PDR post-resección y a las 24 horas aunque también presentaron una mayor puntuación en el score de daño histológico después de la resección.

El grupo de tratamiento también se asoció a un mayor índice de pulsatilidad portal post-resección que se relacionó de forma directa con el score histológico post-resección pero también con un aumento del PDR a las 24 horas.

Se obtuvo mayor puntuación en el score histológico de las biopsias pertenecientes a los animales del grupo de tratamiento, sin embargo esta puntuación fue mucho menor que en los animales del modelo de hepatectomía hiperextendida, por lo que no podemos saber la relevancia de dicha puntuación, si es perjudicial o si por el contrario, es el reflejo de los cambios necesarios para estimular la producción de los genes y citoquinas que requiere la regeneración hepática. En cuanto a las variables, no hubo diferencias significativas entre las medias que obtuvieron ambos grupos.

En cuanto a la función hepática, observamos como al inicio de la cirugía, los animales del grupo de preconditionamiento presentan mayor PDR y también a las 24 horas de la cirugía. En este caso que es más similar a las condiciones que nos encontramos en la clínica, el preconditionamiento sí que es capaz de preservar la función hepática.

Conclusiones

1. Los modelos desarrollados de hepatectomía secuencial e hiperextendida, reproducen las alteraciones hemodinámicas, histológicas y de función hepática que caracterizan el síndrome de “Small for Flow”.
2. Los cambios en la hemodinámica hepática y las alteraciones funcionales e histológicas, aparecen en los primeros minutos después de la hepatectomía y su intensidad es inversamente proporcional a la masa de parénquima remanente.
3. El “Precondicionamiento regenerativo” aumenta la tolerancia del parénquima remanente a la resección, preservando el flujo arterial y atenuando el incremento de la presión portal.
4. La modulación de los cambios hemodinámicos conseguida con el “Precondicionamiento regenerativo” es capaz de mantener la función hepática medida con el PDR y el INR.

1.2.- Resumen en inglés

Title

"Small for Flow" syndrome in a porcine model of extended hepatectomy: Description of early changes and evaluation of regenerative preconditioning with portal embolization as a preventive strategy."

Introduction

Partial hepatectomy results in a number of hemodynamic changes in the remnant liver parenchyma. These changes trigger liver regeneration by activation of numerous genes and production of nitric oxide and other growth factors and cytokines.

When the volume of the remnant parenchyma is not able to adapt to the new hemodynamic situation, either because there is a marked discrepancy between hepatic mass and the portal flow it receives or because the remaining parenchyma is affected by structural alterations that diminish its ability to adapt to hyperflow. The portal hypertension generated hampers the process of liver regeneration and can lead to liver failure and eventually to death.

"Small for flow" syndrome (SFFS) is a new concept based on intraoperative findings. By measuring portal pressure and flow and arterial flow in the liver, it is possible to detect how portal vein hyperflow leads to deterioration in arterial flow and increased portal pressure.

Once SFFS is detected, a series of gradual steps must be established until hemodynamic imbalance has been resolved. Relegating flow to the background provides a new working perspective that enables us to extend safety limits in liver surgery. Not only can we lower the minimum thresholds for remnant parenchyma, but we can also increase these thresholds in patients with an altered liver structure that cannot adapt to the hemodynamic changes occurring after resection.

Regenerative preconditioning has been proposed as a strategy for prevention of SFFS. Based on the notion that the same liver mass tolerates resection better if hepatocytes are within the proliferative cycle, Nagano proposed portal embolization before surgery as regenerative preconditioning and showed that the parenchyma better tolerated resection. Nevertheless, Nagano did not study the ability of this measure to attenuate hemodynamic changes and prevent the histological changes described in SFFS.

The objective of this thesis is to verify whether the models used in our study reproduce changes in SFFS and to evaluate the effectiveness of regenerative preconditioning performed using portal embolization 24 hours before surgery to attenuate hemodynamic, structural, and functional alterations in SFFS.

Objectives

The objective of this research project is to describe early changes in SFFS in terms of liver hemodynamics, function, and structure. We will also attempt to establish a correlation between the intensity of these changes and the amount of resected parenchyma.

Once the criteria defining SFFS have been presented, we will evaluate the suitability of 3 porcine models of hepatic resection for studying SFFS.

We will then evaluate the impact of regenerative preconditioning—in this case portal embolization performed 24 hours before liver resection—on the hemodynamic, functional, and structural changes that occur after hepatectomy involving 90% of the parenchyma in the first model and 70% in the second.

Material and methods

We used a porcine model of sequential hepatectomy to describe early changes in SFFS and the association between these changes and the extent of liver resection.

The impact of regenerative preconditioning on SFFS was evaluated in 2 different models: a hyperextended model (resection of 90% of the parenchyma) and an extended model (resection of 70% of the).

1. Sequential hepatectomy model

We performed an acute prospective experimental study based on a porcine model. We studied 11 mini-pigs with an average weight of 39.15 kg (22-50 kg).

The experiments consisted of successive hepatic segmentectomies performed from left to right. After each procedure, we measured portal and hepatic arterial flow and portal and suprahepatic vein pressure. A biopsy specimen of the remaining parenchyma was taken.

Once the 4 segments were resected, new samples of the remnant liver were taken for histopathology, hemodynamic parameters were recorded, and the animals were sacrificed.

2. Hyperextended hepatectomy model

We performed a prospective experimental study of 24-hour survival using 20 female mini-pigs (28-60 kg). The research was conducted in 2 study groups: the control group and the preconditioning group.

A. Control group: Ten animals were anesthetized with propofol following the anesthesia protocol. Once the animals were anesthetized, an intracranial pressure sensor was placed to take the baseline measurement. Each animal was moved to the diagnostic radiology unit for a CT scan. Once the animal was transferred back to the operating room, catheters were inserted and samples and measurements were taken before resection. The liver parenchyma was then resected (90%) and hemostatic control initiated. After 10 minutes, and once hemodynamic stability was verified, measurements and sampling were repeated. The laparotomy was closed in 2 planes, and the animal was transferred to the diagnostic radiology unit for a second CT scan. When the studies were completed, the animal was kept under observation with invasive respiratory support until the following morning. Intracranial pressure was monitored hourly during the observation period. The following morning, blood samples were taken, hemodynamic values were monitored, the plasma disappearance rate (PDR) was measured, and the animals were sacrificed.

B. Regenerative preconditioning group. Twenty-four hours before surgery, the animals in this group were anesthetized and taken to the diagnostic radiology unit for a CT scan. Later in the interventional radiology unit, a catheter was inserted in the portal vein, portal pressure was measured (as was PDR), and blood samples were taken. Radiology-guided portal embolization of 90% of the parenchyma was performed through the portal catheter. The animal regained consciousness and was moved to the observation cubicle with access to liquid, until the following day. Twenty-four hours later, the procedure used was that of the control group.

Hemodynamic, functional, and histological data from both groups were compared to evaluate the effectiveness of portal embolization.

3. Extended hepatectomy model

This study consisted of the same treatment and control groups as in the previous study. Each group included 5 animals.

In contrast with the previous study, this model involved hepatic resection of 70% of the native parenchyma. The remaining design and methodological features of the study are the same as those of the hyperextended hepatectomy study.

Results

Sequential hepatectomy model

Surgery was completed in 8 of the 11 animals. Three died, 2 of bleeding and 1 of gaseous embolism.

As the segmentectomies were completed, portal flow adjusted for weight increased to 379.08 ± 178.34 mL/min/100 g, above the 250 mL/min/100 g cut-off for SFFS. Arterial flow decreased during surgery and was accompanied by an increase in portal pressure from 8.50 ± 2.00 mmHg to 12.00 ± 3.46 mmHg at the end of surgery. Similarly, the portosystemic gradient increased progressively from 1.87 ± 1.88 mmHg to 8.97 ± 5.55 mmHg.

The percentage of total hepatic flow that depends on arterial flow decreased from 16.92% at the beginning of surgery to 8.97% at the end.

The analysis of the biopsy specimens taken 5 minutes after each segmentectomy revealed the presence of sinusoidal dilatation and perisinusoidal hemorrhage, whose intensity gradually increased.

Hyperextended hepatectomy model

In the control group, portal pressure increased after surgery; in most animals, portal pressure was above 20 mmHg (mean, 20.9 ± 4.5 mmHg). This pressure increase was accompanied, as in the previous model, by a decrease in total hepatic flow (975.30 ± 214.10 mL/min vs 428.10 ± 170.61 mL/min), portal flow (640.80 ± 189.19 mL/min at the beginning of surgery vs 381.40 ± 170.70 mL/min at the end), and arterial flow (334.50 ± 231.13 mL/min at the beginning of surgery vs 46.70 ± 20.06 mL/min at the end).

Adjusted portal flow per 100 grams increased from 68.38 ± 23.54 mL/min/100 g at the beginning of surgery to 245.02 ± 115.62 mL/min/100 g at the end of surgery,

which is near the cut-off for SFFS. This increase in portal flow through reduced sinusoidal blood volume is reflected in the increase in portosystemic gradient pressure from 1.11 ± 1.90 mmHg at the beginning of surgery to 13.20 ± 7.16 mmHg at the end.

Despite the absence of differences in portal flow between the 2 groups after surgery, portal pressure was higher in the control group (mean, 20.90 ± 5.40 mmHg) than in the preconditioning group (16.10 ± 4.06 mmHg) after hepatectomy. In addition, only 1 animal in the treatment group had a portal pressure above 20 mmHg, which is the cut-off for SFFS. Even in such extreme conditions of hemodynamic imbalance in which the treatment group had a portal flow of 295.01 ± 211.02 mL/min/100 g, regenerative preconditioning attenuated the increase in portal pressure and maintained it below the risk limits for SFFS. This finding is important, because an inverse correlation was observed between post-resection portal pressure and post-resection PDR ($p=0.08$). Consequently, since the increase in portal pressure was attenuated, liver function was preserved.

It was not possible to demonstrate differences between the 2 groups with respect to the mean histologic baseline score after resection and at 24 hours nor with respect to the mean of the variables that make up this score, except in post-resection periportal edema, which was higher in the control group animals. However, by looking at the distribution of scores for each of the variables, a clear decreasing trend was observed in the treatment group. Therefore, although there is no difference in the mean values, except for periportal edema, we can state that there are signs of attenuation of histological damage in treatment group animals.

We found no differences at the beginning of surgery or after resection, although we did find differences at 24 hours, when almost all the animals in the treatment group had a Ki-67 $\geq 5\%$ and all the control group animals had a Ki-67 $< 2\%$. Consequently, regenerative preconditioning stimulates cellular proliferation 24 hours before surgery, and a replication peak occurs that is greater than in control group animals 24 hours after surgery and 48 hours after the first regeneration stimulus.

Liver function measured by PDR after resection was preserved in the hyperextended hepatectomy model and was higher in the treatment group than in the control group. However, since the situation is an extreme one in hemodynamic and functional terms, preconditioning cannot maintain the benefit (preservation of liver function) at 24 hours.

Extended hepatectomy model

The benefits of preconditioning were observed at the beginning of surgery, since these animals showed higher arterial flow, higher arterial flow per 100 g, and a greater percentage of total hepatic blood flow provided by the arterial flow with a lower arterial pulsatility index than control group animals.

In this case, the higher percentage of total hepatic blood flow accounted for by arterial flow at the beginning of surgery and the higher baseline arterial flow were associated with an increase in PDR after resection and at 24 hours after surgery. Both values acted as protectors of liver function.

Animals in the treatment group showed higher baseline portal pressure, which was associated with an increase in PDR 24 hours after surgery (Spearman rho index 0.81, $p=0.01$), thus protecting liver function.

After hepatectomy, arterial flow per 100 g was greater in the regenerative preconditioning group than in the control group ($p=0.01$). This increased flow was again associated with an increase in PDR after resection and at 24 hours, although the animals also had a higher histological damage score after resection.

The treatment group also had a higher post-resection portal pulsatility index that was directly associated with the post-resection histological score and with an increase in PDR at 24 hours.

A higher score was obtained in the histological score of biopsies from animals in the treatment group, although this score was much lower than in the hyperextended hepatectomy model; therefore, we cannot know the relevance of this score, whether it is harmful, or whether, on the contrary, it is a reflection of the changes necessary to stimulate production of the cytokines and genes required for liver regeneration. As for the variables, no significant differences were found between the groups for the mean values obtained.

As for liver function, we observed that animals in the preconditioning group had a higher PDR at the beginning of surgery and at 24 hours. In this case, which is more similar to the conditions found in clinical practice, preconditioning is indeed able to preserve liver function.

Conclusions

1. The models of sequential and hyperextended hepatectomy developed in this study reproduce the alterations in hemodynamics, histology, and liver function that characterize SFFS.
2. Changes in hepatic hemodynamics and functional and histological alterations occur during the first few minutes after hepatectomy. Their intensity is inversely proportional to the mass of remnant parenchyma.
3. Regenerative preconditioning increases the tolerance of the remnant parenchyma to resection, thus preserving arterial flow and attenuating the increase in portal pressure.
4. Modulation of hemodynamic changes achieved with regenerative preconditioning is able to maintain the hepatic function, as measured by PDR and international normalized ratio.

2.-Introducción.

2.1.-Historia de la cirugía hepática

“... En cuanto a Prometeo, lo mandó Zeus capturar para ser encadenado por Hefesto, dios del fuego y de los metales forjados, a una alta montaña donde, cada jornada, un águila hambrienta le devoraría el hígado. Como era inmortal, el órgano le crecía de nuevo, así que cada noche volvía tan cruel depredador a comérselo, con lo cual el sufrimiento era inimaginable y eterno.(1)”

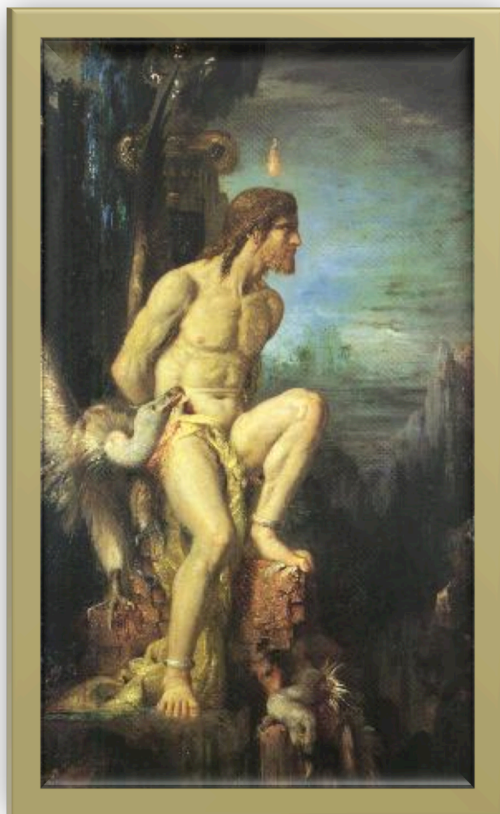


Fig.1.- Prometeo encadenado.

En el mito de Prometeo, cinco siglos antes de Cristo, Esquilo describe con detalle la capacidad de regeneración del hígado(Fig. 1). Lo que hoy es la base de la cirugía hepática moderna, es conocido desde la antigüedad(2). Técnicas tan actuales como la

embolización portal, la cirugía en dos tiempos (two-stage) o la inmadura técnica de “Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy” (ALLPS) se fundamentan en la capacidad de regeneración hepática descrita por Esquilo.

Babilonios, egipcios, griegos y romanos consideraban el hígado como un órgano noble, el órgano de la vida, probablemente por la gran cantidad de sangre de su interior(3).

La primera referencia relevante a la anatomía hepática viene del alejandrino Herophilus(4) de Calcedonia (305-283 a.C.). En Alejandría las disecciones humanas estaban permitidas y Herophilus tuvo la ocasión de desarrollar algunas en público. Escribió al menos nueve trabajos pero todos desaparecieron en la destrucción de la biblioteca de Alejandría (272 d.C.). Los conocimientos de Herophilus han llegado hasta nuestra época gracias a las citas de Galeno en su libro de anatomía, donde describe su visión de la anatomía en lóbulos, la vascularización hepática y la concepción del hígado como fuente de sangre.

El término parénquima fue descrito por primera vez por Erasistratus de Chios (310-250 a.C.) y fue el primero en describir la red capilar intrahepática.

Galeno, en su libro “*On the Usefulness of the Parts of the Body*” defendía que el hígado era el principal órgano del cuerpo ya que era el primer órgano que se forma en el feto. Describió cómo la bilis llegaba a la vesícula a través de pequeños vasos que procedían del hígado. Durante los siguientes siglos de la Edad Media, el conocimiento sobre la anatomía del hígado avanzó poco.

El conocimiento de la anatomía y la irrigación vascular, es un requisito indispensable para el progreso de la cirugía hepática. Fue en 1654, en Cambridge cuando Glisson

(Fig. 2) empezó el estudio del hígado con ideas novedosas. Consiguió la primera aproximación a la vascularización real hepática, cociendo un hígado en agua caliente hasta desprender todo el parénquima obteniendo una matriz a la que inyectó leche coloreada(5). De esta manera hizo la primera descripción de la vascularización hepática tal y como la conocemos hoy día.



Fig. 2 Imagen de Francis Glisson 1599-1677.

El siglo XIX aportó dos conceptos fundamentales para la cirugía mayor: asepsia y anestesia. Crawford utilizó éter en 1842, como anestésico en Estados Unidos. En Glasgow, en 1867 Joseph Lister, introdujo las técnicas de antisepsia para luchar contra la infección bacteriana, descrita por Pasteur en Paris.

Hasta ese momento, la cirugía hepática se limitaba a experiencias anecdóticas en trauma. Cirujanos como Ambroise Paré en Paris, J.C. Massie en Estados Unidos y Victor von Bruns en Alemania, describieron la resección de parénquima hepático eviscerado en pacientes que habían sufrido un traumatismo abierto.

Los trabajos de regeneración hepática que realizaron Tillman(3), Ponfick y Gluck(4) en ratas a mediados del S.XIX (Fig. 3), objetivaron cómo a pesar de realizar una resección del 80% del parénquima hepático, se mantenía la función del hígado. Estos experimentos dieron pie al inicio de la cirugía hepática reglada.

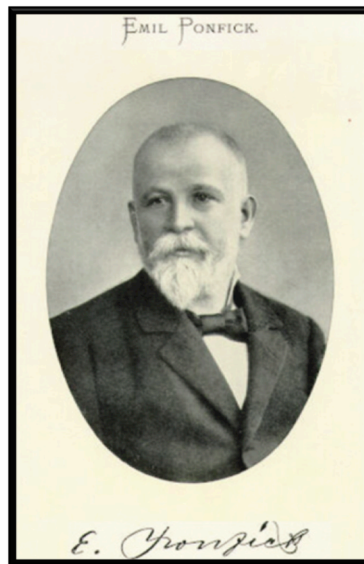


Fig. 3 Emil Ponfick, quien demostró la capacidad de regeneración del hígado posthepatectomía.

El mérito de la primera hepatectomía reglada con buenos resultados, se otorga a Langenbuch en 1888. Él realizó también, la primera colecistectomía(6-9). La primera resección hepática en los Estados Unidos la llevó a cabo W. W. Keen en Philadelphia, en 1891 utilizando la técnica de la digitoclasia ("finger fracture") para la transección del parénquima.

Para mejorar el control del sangrado a través de la línea de transección, Pensky sugirió en 1896, la utilización de una sutura continua transfixiante(10). Pero fue en 1908 cuando Pringle en Escocia, describe la maniobra de compresión temporal del

pedículo hepático para el control de la hemorragia(11). Esta maniobra es utilizada de rutina más de cien años después de su descripción inicial.

Fue una vez más el trabajo de anatomistas como Cantlie(12) en 1897 en Liverpool y Rex(13) en Alemania en 1888, quienes hicieron avanzar la cirugía hepática. Con los trabajos de corrosión de hígados, separaron el hígado en dos partes a partir de la bifurcación portal describiendo un plano avascular desde la vesícula hasta la cava, hoy conocido como línea de Rex-Cantlie poniendo los cimientos de la anatomía funcional del hígado.

Un refinamiento importante del conocimiento de la anatomía hepática se lo debemos a Carl-Herman Hjortsjo(14) y a John Healey, que describieron el árbol biliar intrahepático y la vascularización intraparenquimatosa.



Fig. 4 Fotografía de Claude Couinaud, 1922-2008.

Sin duda alguna, el trabajo que más ha influido en la instauración de la cirugía hepática como la conocemos actualmente, es la descripción de los segmentos por

Couinaud(15) en París en 1954 (Fig. 4). Teniendo en cuenta las ramas de la vena porta y las venas suprahepáticas, dividió el hígado en ocho segmentos y completó las bases de la anatomía funcional hepática. Dividió al hígado en segmentos que tenían su propio aporte sanguíneo y drenaje venoso haciendo posible la resección de cada uno de ellos sin afectar a la función del resto.

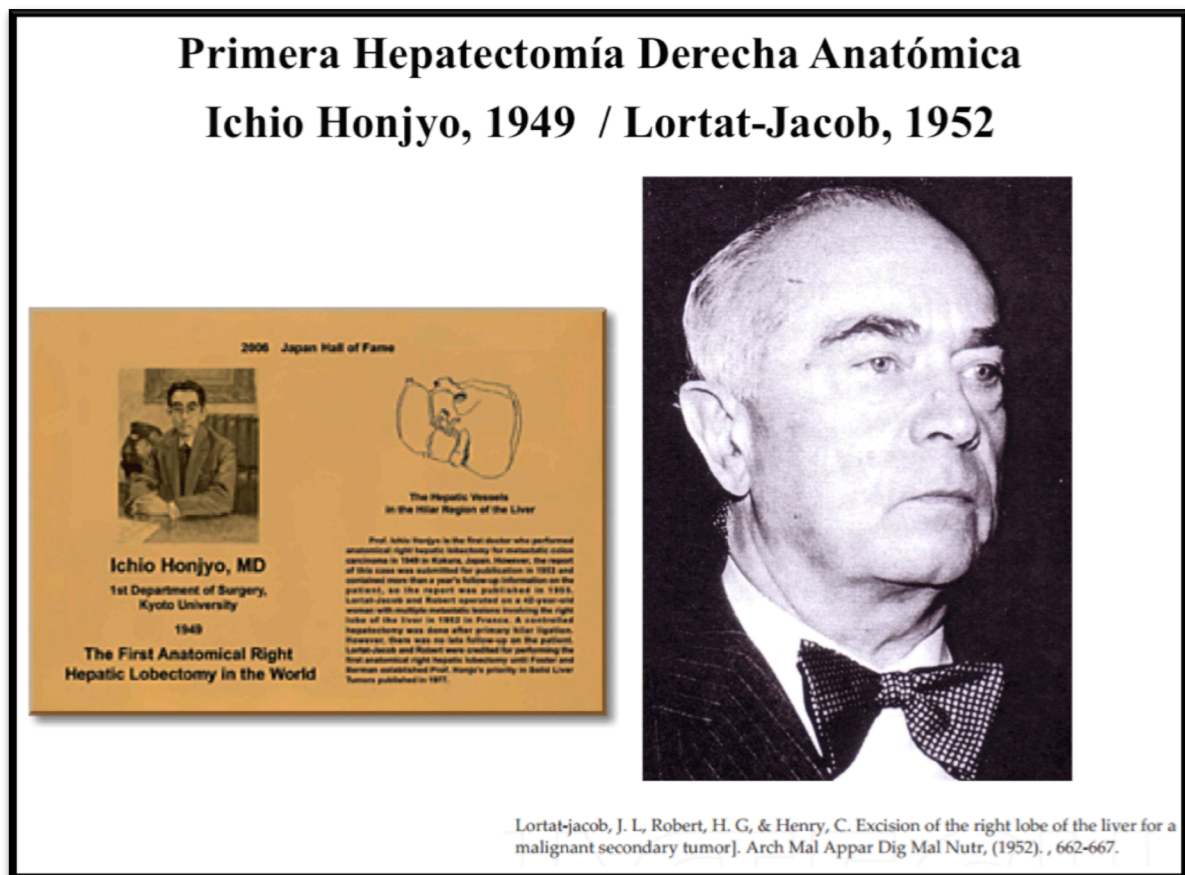


Fig. 5 Imagen de Ichio Honjyo y Lortat-Jacob J.L., a quienes se atribuyen las primeras resecciones anatómicas.

En 1950 el japonés Ichio Honjyo(16), publica la primera resección hepática anatómica. En Europa fue descrita posteriormente por Lortat-Jacob y Roberts que publicaron una lobectomía anatómica en 1952(17-19), utilizaron para ello un acceso toracoabdominal y un control extrahepático de los vasos sanguíneos para controlar la hemorragia. (Fig. 5)

En contra de estos principios de precisión del control vascular extrahepático Tõn That Thung(20) en 1939 y Lin en 1958 aplican los principios de la cirugía pulmonar, y abogan por la digitoclasia y control vascular intraparenquimatoso(21). Sin embargo, debido a la hemorragia y la alta mortalidad intraoperatoria de esta técnica, el abordaje a través de toraco-laparotomía y control vascular extrahepático, se convirtió en el estándar(18).

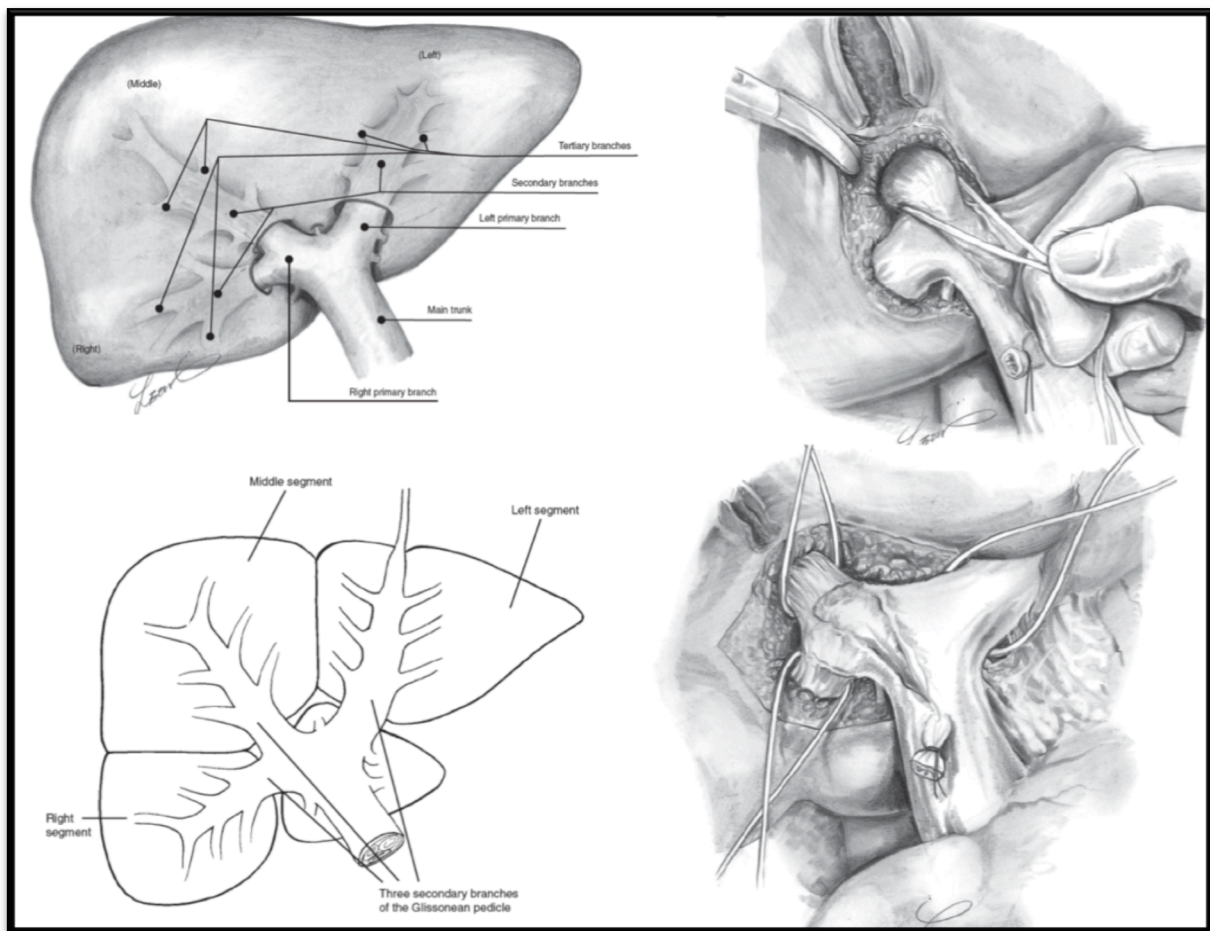


Fig. 6 Dibujos que muestran la anatomía y segmentación hepática según Takasaki y el control selectivo de los pedículos de forma extraglissonianiana.

Takasaki(22), a partir del conocimiento que le aportó el uso de la ecografía intraoperatoria difundido por Makuuchi, desarrolló una nueva anatomía hepática

basada en los pedículos glissonianos dividiendo el hígado en tres segmentos y un lóbulo caudado (Fig. 6).

Basándose en esta nueva anatomía desarrolló un tercer método para el control y sección vascular manipulando todo el pedículo vascular hepático de manera extraglissoniana(23).

Utilizando la fascia de Glisson que contiene la arteria hepática, la vena porta y el conducto biliar, esta nueva técnica consigue controlar el pedículo completo de un lóbulo, un sector o un segmento, de forma rápida, sencilla y segura.

Durante estos años se usaron diferentes nomenclaturas para describir y clasificar las resecciones basadas en diferentes conceptos anatómicos, morfológicos y funcionales. Fue en el año 2000, en Brisbane, cuando un grupo de cirujanos hepáticos expertos propusieron una nomenclatura estandarizada para su uso universal.(24-27)

Con el control de la anatomía y de las técnicas quirúrgicas, el siguiente problema que había que afrontar era el conocimiento del proceso de regeneración hepática.

El cirujano americano Pack(28) vio una clara oportunidad para estudiar la regeneración hepática. Sus trabajos en 1962 se basaron en describir y documentar la capacidad de regeneración del hígado en humanos después de una resección mayor. Las conclusiones de sus estudios establecieron que la regeneración completa ocurría de 3 a 6 meses después de la cirugía.

Lin y Chen(29) basaron sus estudios en evaluar la función y la regeneración de los hígados cirróticos sin encontrar regeneración alguna después de la resección. Blumgart, sin embargo, estableció la velocidad de regeneración hepática estudiando

pacientes sometidos a hepatectomía mayor por trauma(30). Describió en 1971, cómo el hígado recuperaba su tamaño inicial a los 10-11 días de la cirugía.

El conocimiento sobre la circulación hepática y la interacción entre el sistema arterial y venoso es fruto del trabajo de Lauth(31, 32) y Eipel(33, 34) entre otros investigadores que estudiaron el complejo sistema vascular hepático.

El desarrollo de técnicas quirúrgicas de resección hepática más extensa, re-resecciones y la hepatectomía en dos tiempos, se enfrentó precozmente con la aparición de insuficiencia hepática posthepatectomía (IHPH)(35). La primera descripción de la IHPH la realizó Starzl(36) al describir la aparición de alopecia, ascitis y coagulopatía en una mujer de 19 años, sometida a una trisectorectomía derecha. Posteriormente, con el desarrollo del trasplante hepático con injertos parciales(37-40), se describió el síndrome de “Small for Size” (SFSS). El estudio de la fisiopatología de ambas entidades en diferentes estudios experimentales ha llevado a la unificación de ambos conceptos dentro de una misma entidad(41-44).

Con el fin de evitar el desarrollo de la insuficiencia hepática posthepatectomía, se han implementado diferentes estrategias para aumentar el volumen de parénquima hepático remanente. La embolización portal(45) descrita por Makuuchi(46), para estimular el crecimiento del parénquima no embolizado, y la cirugía en dos tiempos (“two-stage”) descrita por René Adam(47) y posteriormente por Jaeck(48), se usan de rutina en la mayoría de los centros de cirugía hepática. Un refinamiento técnico de la embolización portal fue descrito en 2011 por Iida que asociaba la ligadura del conducto biliar a la ligadura portal en el primer tiempo de la cirugía “two-stage”(49).

En los últimos dos años hemos asistido a la aparición de una nueva estrategia para aumentar el volumen hepático remanente, que consiste en realizar la transección del parénquima y la ligadura portal en un primer tiempo para completar la cirugía 8-9 días más tarde una vez que el parénquima remanente se ha hipertrofiado. La primera descripción de esta técnica la realiza en 2012 Schnitzbauer(50). Posteriormente las publicaciones sobre esta técnica han aumentado de manera exponencial(51, 52). Debido a la alta morbilidad (68%) y mortalidad (12%) que presenta esta técnica(51) un estudio meticuloso de la fisiopatología de la regeneración hepática y de las alteraciones hemodinámicas hepáticas se ha vuelto imprescindible para aumentar la seguridad en las resecciones hepáticas extendidas(53).

2.2.- Anatomía del hígado porcino

El hígado porcino es un órgano sólido con doble aporte sanguíneo, portal y arterial y un drenaje venoso a través de las venas suprahepáticas. La estructura microvascular similar a la humana por lo que es un modelo experimental óptimo para estudios de cirugía hepática y trasplante.

El hígado se encuentra fijo en el hipocondrio derecho, gracias a los ligamentos coronarios, triangular y falciforme que son de mucha menos entidad que en el humano. En su cara posterior está adherido al retroperitoneo por el ligamento posterior que es más grueso que los anteriormente descritos.

La anatomía por segmentos es aplicable también en el hígado porcino(54) sin embargo la aplicación práctica de esta clasificación es compleja (Fig. 7).

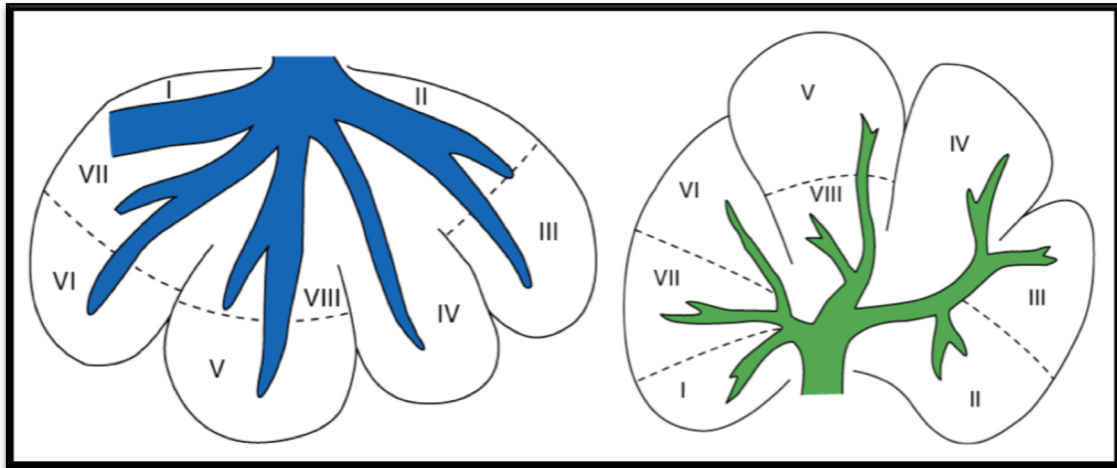


Fig. 7 Esquema de la distribución por segmentos. En la imagen de la izquierda vemos una visión de la cara anterior hepática y en azul la anatomía de las venas suprahepáticas. La imagen de la derecha muestra la cara ventral del hígado y las ramificaciones portales.

En nuestros modelos hemos seguido otra terminología para clasificar las divisiones del parénquima hepático. Según esta terminología, el hígado porcino se divide en 5 lóbulos fácilmente identificables en la superficie: Lóbulo lateral izquierdo (LLI), Lóbulo medial izquierdo (LMI), Lóbulo medial derecho (LMD), Lóbulo lateral derecho (LLD) y Lóbulo caudado(55, 56). (Fig 8)

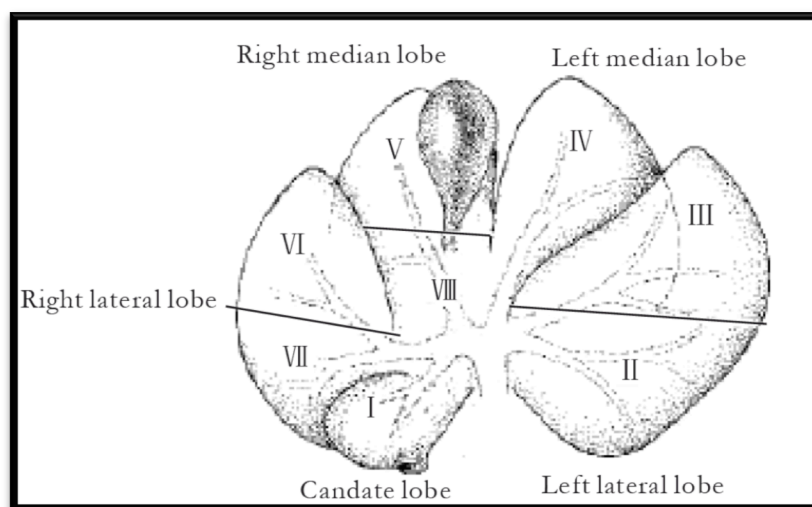


Fig. 8 Dibujo mostrando la anatomía hepática por lóbulos y su correlación con los segmentos(56).

En cuanto a la anatomía vascular, la porta tiene un eje común que recorre de derecha a izquierda la placa hiliar y las ramas de los diferentes lóbulos salen a lo largo del recorrido. La arteria hepática tiene un recorrido similar aunque en el pedículo hepático, es posterior a la porta hasta que se hace anterior en la entrada en el parénquima. El sistema biliar tiene una distribución paralela al vascular. (Fig. 9)

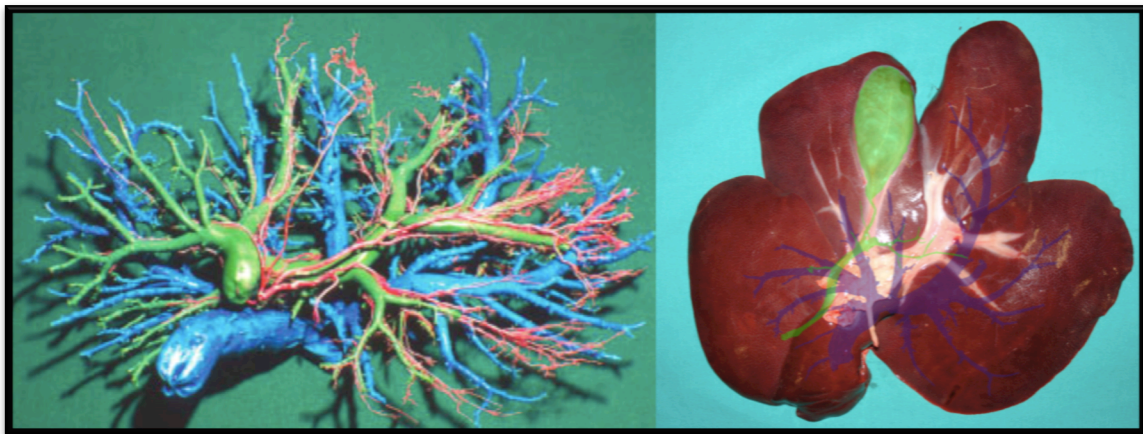


Fig. 9 En la imagen de la izquierda vemos el sistema portal, arterial y biliar en un espécimen al que se ha retirado el parénquima(54). En la imagen de la derecha vemos la superposición de la vascularización hecha con TAC, sobre un hígado completo(cedida por el CCMIJU).

Una diferencia con la anatomía humana, que dificulta la realización de algunas técnicas como el trasplante, es que la vena cava transcurre por dentro del parénquima hepático y las venas suprahepáticas drenan directamente en ella dentro del hígado. El lóbulo caudado carece de vena suprahepática y el drenado venoso lo hace a través de múltiples vénulas que drenan directamente en la cava.

2.3.- Anatomía y fisiología de la microcirculación hepática

2.3.1.- Introducción

El mantenimiento de las funciones hepáticas de biosíntesis, metabolismo, detoxificación e inmunidad está directamente relacionado con una adecuada microcirculación. El trastorno de la microcirculación se considera un factor determinante en la aparición del síndrome de “Small for Size”.

Las alteraciones que produce una resección hepática mayor en la microvascularización hepática incluyen 1.- trastorno vasomotor con deterioro en el balance endotelina-óxido nítrico, vasoconstricción arterial y sinusoidal y 2.- sobreactivación de la respuesta inflamatoria con acumulación de leucocitos, aumento de la adherencia plaquetaria y activación de las células de Kupffer. En estos procesos, los mediadores proinflamatorios como las especies reactivas oxígeno y el factor de necrosis tumoral α son los factores determinantes de la disfunción microvascular, del deterioro de la perfusión tisular y la hipoxia tisular.

Estos trastornos de la microcirculación son el objetivo de las estrategias de prevención del síndrome de “Small for Size”.

2.3.2.- Fisiología de la microcirculación hepática

El hígado tiene un peso que corresponde al 2.5% del peso corporal total. Recibe el 25% del gasto cardíaco a través de dos vías, la vena porta y la arteria hepática.

La vena porta drena la sangre del intestino, bazo, páncreas, omento y vesícula biliar aportando el 75-80% del flujo total(57, 58). El consumo de oxígeno del hígado supone el 20% del consumo de oxígeno corporal total. En contraste con la sangre bien

oxigenada proveniente de la arteria hepática, la sangre portal está parcialmente desoxigenada pero es rica en nutrientes. A pesar de ello, más del 50% de los requerimientos de oxígeno son suministrados por la sangre portal debido al elevado flujo de la misma.

La arteria hepática es un vaso de alta resistencia mientras que el sistema portal se caracteriza por su capacidad de adaptabilidad. De esta forma la circulación hepática consta de un sistema de alta presión que es el arterial y otro de baja presión que es el portal.

Hay una relación íntima entre los dos sistemas vasculares hepáticos contenida en el concepto de “Hepatic arterial buffer response” (HABR). Este término hace referencia a la capacidad de la arteria hepática, de compensar los cambios en el flujo portal. (fig. 10)

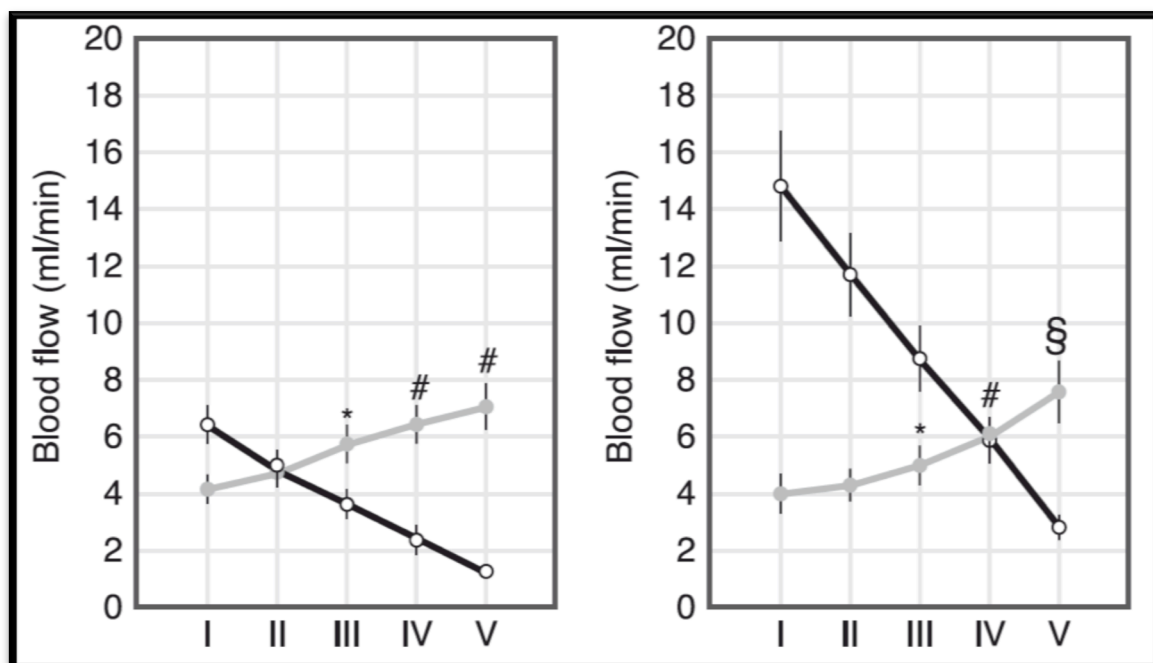


Fig. 10 Gráfica que muestra el incremento en el flujo arterial (línea gris) según disminuye el flujo portal. En el lado de la izquierda en hígado cirrótico, en la derecha hígado sano(59, 60).

Aunque Burton-Opitz ya había observado el aumento del flujo arterial con el descenso en el flujo portal(61), el término HABR fue acuñado por Wayne Lautt en 1981(62). Además de los clásicos mecanismos intrínsecos de autorregulación arterial, existe un segundo mecanismo según el cual la arteria hepática se dilata si disminuye el flujo portal, y se constriñe si aumenta el flujo portal(63). El aumento del flujo arterial es capaz de compensar un descenso del 25-60% del flujo portal(64, 65).

La arteria hepática no está regulada por las demandas metabólicas del hígado(64, 66), sino que el flujo arterial adquiere el rol de regulador de los niveles hormonales y de nutrientes de la sangre manteniendo el flujo hepático lo más constante posible(67, 68). Debido a que la sangre portal no puede autorregular su flujo ya que este es el resultado del drenaje del territorio esplácnico, no existe reciprocidad en el HABR, y el flujo portal no es capaz de compensar las alteraciones en el flujo arterial(62, 69).

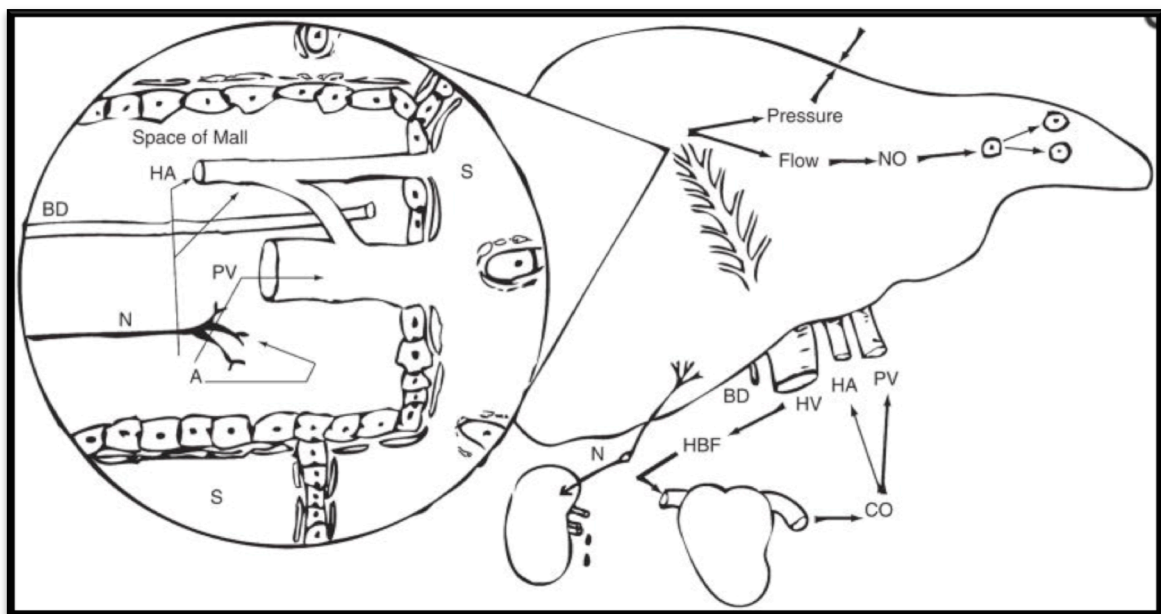


Fig. 11 Dibujo que muestra el espacio de Mall rodeando las arteriolas hepáticas (HA), conductos biliares (BD), vénulas portales (PV) y nervios sensoriales (N) a través de los cuales se regula el gasto cardíaco y la retención de fluidos por el riñón(70).

La adenosina se ha perfilado como el factor de comunicación entre el flujo arterial y el portal en el espacio de Mall. El espacio de Mall envuelve el sistema arterial y portal y está contenido en una membrana que los separa de otros compartimentos. La hipótesis del lavado “wash out” promulga que la adenosina se acumula en el espacio de Mall si no es lavada por el sistema portal debido a un descenso en su flujo. La elevación en la concentración de adenosina, produce una dilatación del sistema arterial aumentando el flujo arterial(65, 71). (Fig. 11)

Otras sustancias vasoactivas como el óxido nítrico (NO), el monóxido de carbono (CO) y el hidrógeno sulfhídrico (H₂S) deben contribuir también en este mecanismo pero no han sido tan bien estudiados como la adenosina(72, 73).

2.3.3.- Anatomía de la microcirculación hepática

El tracto portal está compuesto por ramas de la arteria hepática, de la vena porta y conductos biliares. Los vasos linfáticos que acompañan estas estructuras suelen estar colapsados. Como normalmente sólo son visibles tres estructuras, se suele llamar triada portal.

Diferentes autores han descrito conexiones entre el sistema arterial y portal. Las arteriolas terminales y las vénulas terminales con un diámetro de 15-35µ y una longitud de 50-70µm conducen la sangre al sinusoides. En la transición entre vénula y sinusoides hay unos esfínteres de entrada y grandes células endoteliales no fenestradas que cubren la luz vascular y están envueltas por una membrana basal y pericitos pero no por músculo liso.

Por su parte, la arteriola se enrolla alrededor de la vénula y va emitiendo pequeñas ramas 1.-que constituyen anastomosis arterioloportales y 2.- hacia el plexo peribiliar

que nutre el conducto biliar y drenan en el sinusoides a través de pequeñas ramitas. En la periferia del lóbulo, en el espacio periportal, estas ramitas tienen una membrana basal y un endotelio no fenestrado. Según avanzan en el lóbulo, pierden la membrana basal, el endotelio se hace fenestrado y se convierten en sinusoides.

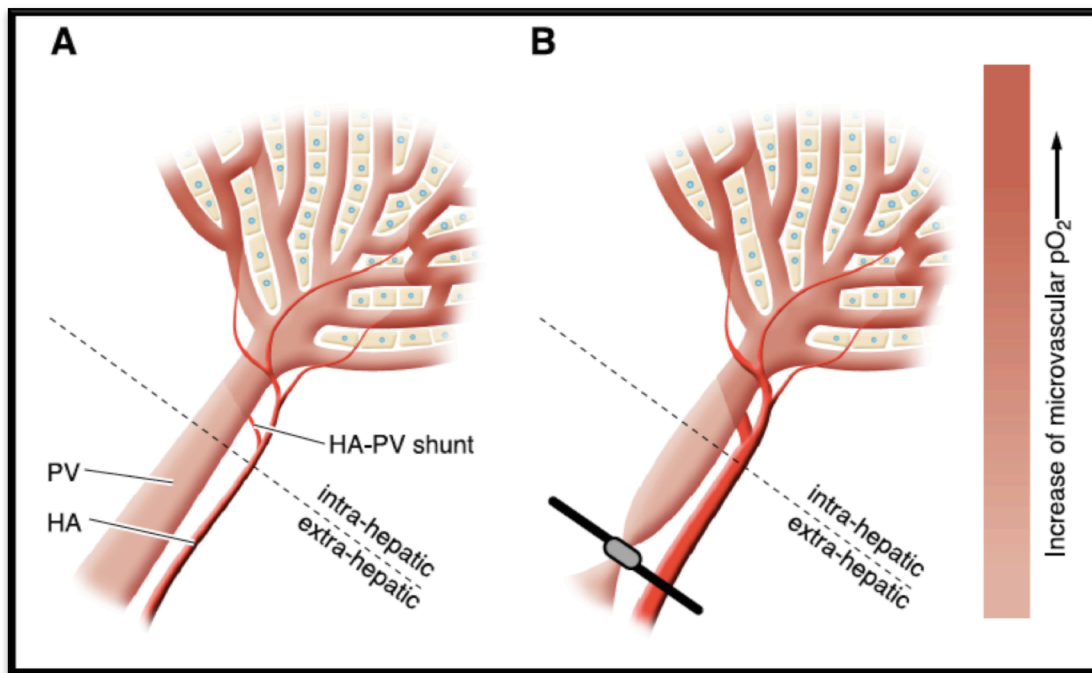


Fig. 12 Representación de la arteria hepática (HA) y vena porta (PV) formando los sinusoides y los shunts arteriolo-portales. A: en condiciones normales todos los sinusoides se perfunden con sangre porta y sólo algunos por las arteriolas. B: en presencia de un flujo portal disminuido se produce un aumento de sinusoides irrigados por la arteriola manteniendo el aporte de oxígeno.

Los shunts arterioloportales garantizan el mantenimiento del aporte nutricional microvascular y el aporte de oxígeno. (Fig. 12)

Los sinusoides hepáticos corresponden al sistema capilar hepático y es el espacio donde se produce el suministro de nutrientes y la limpieza de los productos del metabolismo. Estos sinusoides discurren entre cordones celulares con una longitud de 250µm y se comunican unos con otros a través de pequeños sinusoides que

discurrir entre los cordones celulares. El diámetro de los sinusoides aumenta desde los 7 μ m en la zona periportal hasta los 15 μ m en la zona pericentral.

Los sinusoides se encuentran revestidos de una sola capa de células endoteliales fenestradas. El tamaño de las fenestraciones del endotelio disminuye a la vez que aumenta la frecuencia de los mismos, desde la zona periportal a la centrilobulillar que tiene mayor porosidad. (Fig. 13)

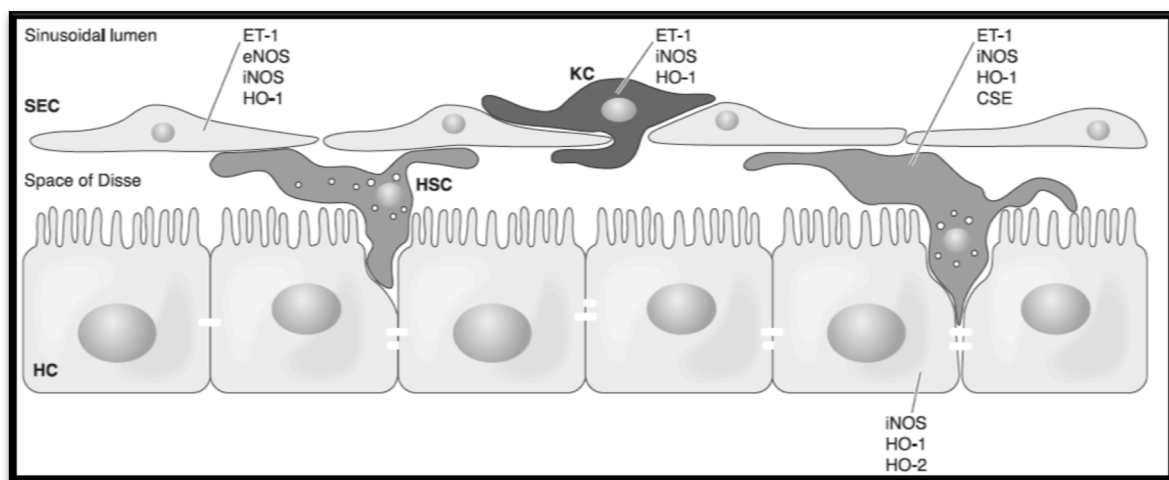


Fig. 13 Dibujo que representa el sinusoides. (célula endotelial sinusoidal (SEC), célula estrellada (HSC), célula de Kupffer (KC)) (59).

Las fenestraciones son estructuras dinámicas que se contraen y dilatan en respuesta a alteraciones en el flujo sanguíneo sinusoidal y su presión de perfusión. Actúan como agentes limpiadores con su gran capacidad endocítica. La morfología de las células endoteliales sinusoidales (SEC) permite la interacción entre hepatocitos y linfocitos T naive, desarrollando la tolerancia inmune según los linfocitos pasan por el hígado.

La célula estrellada almacena vitamina A y grasa(74). Se sitúa por fuera del endotelio en el espacio de Disse que es el espacio existente entre los microvilli basales de los hepatocitos y las SEC. Las células estrelladas tienen gran importancia en el

metabolismo del retinol y en la respuesta fibrogénica del hígado al daño(75) y en la regulación del flujo a través del sinusoides gracias a su capacidad de contracción. (Fig.14)

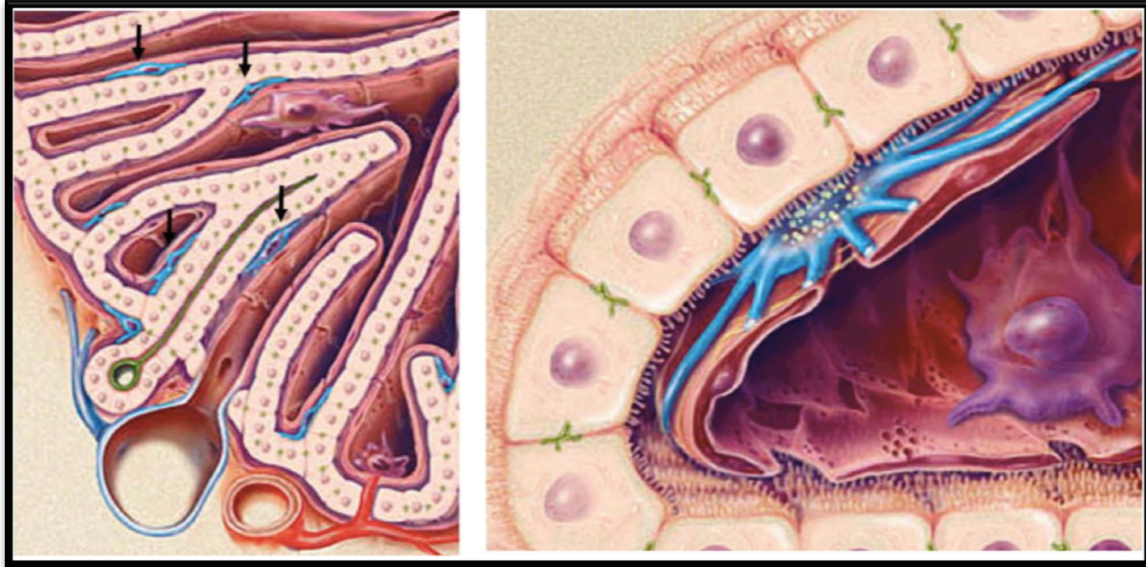


Fig. 14 Dibujo representando el sinusoides hepático, las flechas señalan las células estrelladas(74).

Las células de Kupffer se encuentran en la cara luminal del sinusoides expuestas al flujo sanguíneo. Se distribuyen sobretodo en los sinusoides de la zona periportal donde son más grandes y tienen una mayor capacidad fagocítica(76, 77). Gracias a su capacidad contráctil, también contribuyen a la regulación del flujo sinusoidal(78, 79).

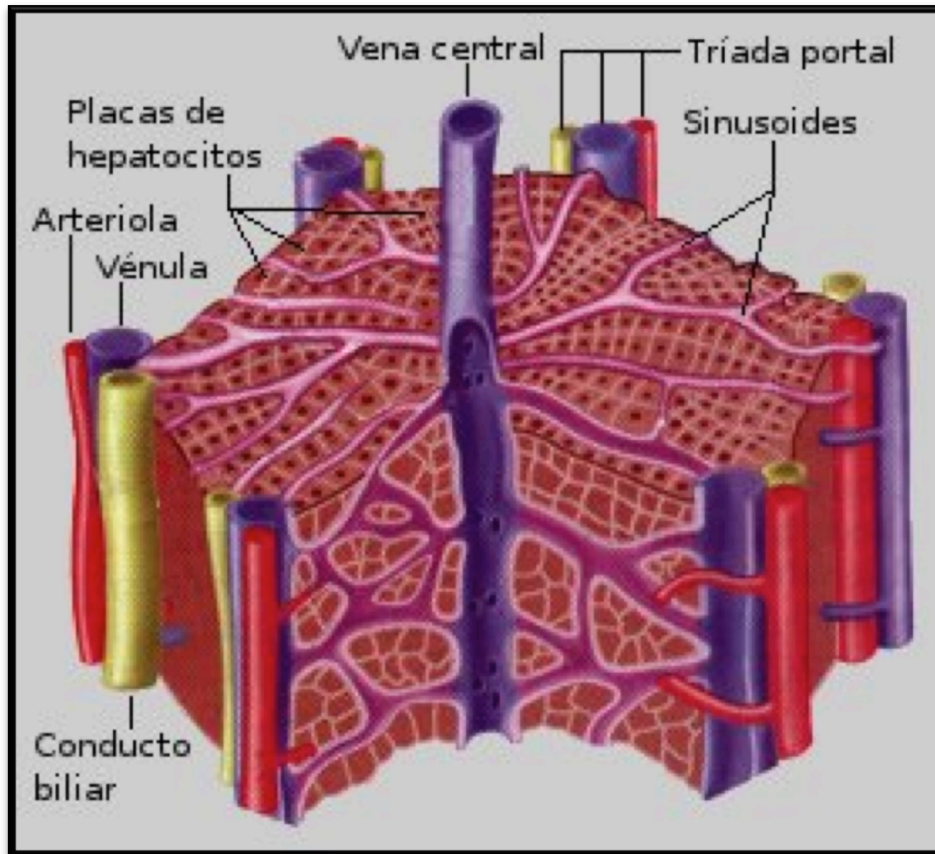


Fig. 15 Dibujo representando la imagen hexagonal del lóbulo hepático con la vena de drenaje central.

Después de su paso por el sinusoides la sangre pasa a través de esfínteres de salida compuestos por SEC y es recogida por pequeñas venas ramas de las venas hepáticas. Varias de estas venas terminales se unen formando venas de mayor diámetro formando venas lobulares, hepáticas y finalmente abandonan el hígado a través de las venas suprahepáticas. (Fig. 15)

2.4.- Definición y bases fisiopatológicas del Síndrome de "Small for Size"

El progreso de la quimioterapia(80-82) ha llevado a expandir los criterios de pacientes susceptibles de tratamiento quirúrgico, dejando atrás los límites basados en la bilobaridad o el número de lesiones y quedando el volumen hepático remanente como único factor limitante(83, 84). El desarrollo de insuficiencia hepática posthepatectomía, está directamente relacionado con el descenso en la masa hepática.

La primera descripción clínica del síndrome la hizo Starzl(36) en el año 1975 después de realizar una trisectorectomía derecha en una paciente de 19 años que desarrolló alopecia, coagulopatía y ascitis. El autor hizo una descripción completa del síndrome clínico y del retraso de la regeneración del parénquima hepático.

El conjunto de signos y síntomas que constituyen la IHPH ha sido discutido por distintos autores. La mayoría de esos autores coinciden en que la IHPH se acompaña de la presencia de ascitis refractaria, coagulopatía, encefalopatía y, en los casos que no consiguen una correcta regeneración hepática, sepsis y muerte. Las dos definiciones más relevantes fueron la de Balzan(85) con los llamados criterios "50-50": tiempo de protrombina <50%, bilirrubina > 50 μ mol/L a los 5 días de la cirugía, predecían una mortalidad del 59%; y los criterios de Mullen(86): bilirrubina >120 μ mol/L, que predecía la mortalidad en los primeros 90 días de la cirugía. Un consenso internacional propuso en 2011(35) la siguiente definición: deterioro en la capacidad del hígado para mantener sus funciones sintéticas, excretoras y de detoxificación. En dicho consenso se establecieron los siguientes criterios

diagnósticos: INR elevado, hiperbilirrubinemia, al quinto día postoperatorio. Se establecieron tres grados de gravedad teniendo en cuenta el impacto en el manejo del paciente: A) insuficiencia hepática que no requiere cambios en el manejo del enfermo; B) necesidad de tratamiento no invasivo; C) tratamiento invasivo.

La incidencia de IHPH varia en la literatura de 0-2% después de hepatectomía sobre hígado sano y aumenta hasta el 7% después de una hepatectomía mayor(87).

El trasplante hepático con injertos procedentes de donante vivo es capaz de paliar de forma eficaz la escasez de injertos provenientes de cadáver.(88-91)

En este tipo de trasplantes, el lóbulo derecho es el injerto preferido ya que es capaz de soportar las necesidades metabólicas del receptor con mayor probabilidad que el lóbulo izquierdo. Sin embargo este tipo de injertos supone una morbilidad para el donante del 20-78%(92-96) que no se ha conseguido disminuir a pesar de los progresos en la técnica quirúrgica y en el manejo de los pacientes. La mortalidad asociada a la donación del lóbulo derecho es del 0'5% comparada con el 0'1% del lóbulo izquierdo(97), por eso los grupos con alta experiencia en trasplante de donante vivo, han buscado diferentes estrategias para poder utilizar el lóbulo izquierdo como injerto.

Consideramos injertos hepáticos pequeños aquellos con una proporción de peso del injerto con el peso de hígado estándar menor a 40% o un índice peso del injerto/peso del receptor(GWRW) <0'8%(98). Inicialmente el término SFSS fue descrito en relación con la insuficiencia hepática que aparecía con el uso de injertos hepáticos pequeños, de ahí su nombre "Pequeño para el tamaño".

La aparición del síndrome está directamente relacionada con la presencia de dos factores: el volumen de hígado remanente y el hiperflujo portal al que se ve sometida la masa hepática.

En cirugía hepática se considera que cuando el hígado remanente supone menos del 30% del volumen del hígado funcional, aumenta el riesgo de insuficiencia hepática posthepatectomía. En hígados sometidos a varios ciclos de quimioterapia, con esteatosis o fibrosis, este porcentaje se sube hasta el 40%(81, 84).

La utilización de injertos pequeños o la resección de más del 70% de parénquima hepático, supone un riesgo para el paciente de desarrollar el síndrome de hígado pequeño, denominado universalmente “Small for Size Syndrome” (SFSS).

El SFSS se caracteriza por la aparición de colestasis, coagulopatía prolongada, hipertensión portal, ascitis intratable y encefalopatía a lo largo de la primera semana del postoperatorio(99-101).

A pesar de que el término SFSS surgió en el contexto del trasplante hepático, en los últimos años hemos visto como, debido a la similitud clínica y fisiopatológica con la IHPH, el término SFSS se aplica también en cirugía hepática(41, 42).

La hemorragia perisinusoidal y periportal que aparece en los primeros minutos después de la hepatectomía mayor, al igual que después de la reperfusión de los injertos pequeños(55, 102) muestra la similitud fisiopatológica entre ambas situaciones.

El hiperaflujo portal produce un descenso en el flujo arterial debido al lavado de la adenosina del espacio de Mall produciendo una situación de hipoxia(103). Esta hipótesis se basa en el concepto de Buffer arterio-portal desarrollado por Lauth y

Eipel(31, 34). (Fig. 16) El descenso del flujo arterial produce un estado de dearterialización en el parénquima remanente y la consecuencia estructural del mismo en forma de colangitis isquémica que se observa en los estadios tardíos del síndrome. El exceso de flujo portal se traduce en hemorragia y edema perisinusoidal.

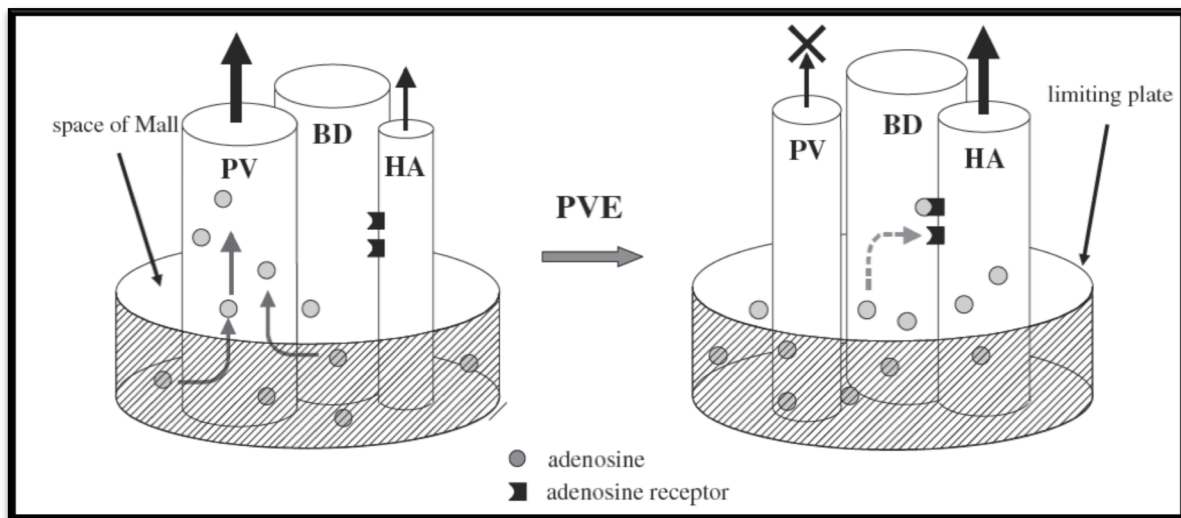


Fig. 16 Esquema mostrando el mecanismo del Buffer arterioportal. (vena porta (VP), conducto biliar (BD), arteria hepática (HA), embolización portal (PVE).)(104)

El flujo portal a través de una masa sinusoidal reducida se ha perfilado como el factor desencadenante más importante(43, 44, 105-107). En un trabajo experimental, Fondevila describió como el hiperaflujo portal actúa como un estímulo de la regeneración pero también es responsable directo del daño sinusoidal. Paulsen calculó que el flujo portal de un injerto hepático completo, es de 130mL/min/100g de peso del hígado(108). La experiencia en trasplante hepático de donante vivo mostró cómo un flujo portal por encima de 260mL/min/100g de peso del injerto, se asocia a un pico mayor de bilirrubina y peor pronóstico(106). Recientemente, Bhavin estableció como factor pronóstico de disfunción hepática un flujo portal>

190mL/min/100g(109). Troisi propuso que cuando el flujo portal excede los 250mL/min/100g se deberían tomar medidas que modificasen el flujo hepático(110).

Yagi relacionó una presión portal postreperfusión, mayor de 20 mm de Hg con el desarrollo de ascitis, coagulopatía e hiperbilirrubinemia(111). En esta situación se producía una hipertrofia precoz del injerto con valores elevados de factor del crecimiento hepatocitario (HGF) y descenso de los valores del factor de crecimiento epitelial vascular (VEGF) insinuando que la hiperpresión portal tiene impacto directo en la regeneración hepática.

Sin embargo, además del volumen hepático remanente y del hiperaflujo portal, hay otros factores que influyen en la aparición del SFSS(87). La edad del paciente >65 años, la malnutrición y el sexo masculino son factores que predisponen a desarrollar el SFSS ya que limitan la capacidad de regeneración y favorecen la morbilidad postoperatoria. La diabetes es un factor mayor de riesgo debido al importante papel de la insulina en la regulación hepatocitaria(112). Aunque no es un factor mitogénico, se ha visto que la ausencia de insulina provoca atrofia hepática en modelos experimentales(113-116). La obesidad no se considera un factor de riesgo para desarrollar el SFSS(117, 118). Sin embargo la esteatosis no alcohólica que asocian frecuentemente los pacientes obesos, puede determinar el desarrollo de fibrosis y cirrosis deteriorando el estado de la microcirculación hepática. Este trastorno de la microcirculación puede acompañarse de una mayor susceptibilidad al daño de isquemia reperfundición y aumenta el estrés oxidativo.(119)

La cirrosis es un limitante para la realización de hepatectomías mayores. La cirrosis se asocia a una disminución de la capacidad regenerativa del hígado(120), un

descenso en la reserva funcional(121) del mismo y un estado de hiperdinamia esplácnica que agrava el efecto del hiperaflujo portal.

En pacientes con una puntuación Child A se pueden realizar resecciones limitadas con cierta seguridad(122, 123) pero, en pacientes cirróticos debe medirse la reserva funcional hepática. También se ha utilizado el indicador MELD (model for end stage liver disease) para determinar si la resección es segura, estableciendo una puntuación de 12 como límite máximo de seguridad(124).

Para la medición de la reserva funcional se puede emplear la medición del aclaramiento del verde de indocianina (IGC)(125). El IGC es un anión que se une a la albúmina, captado por el hepatocito y excretado en la bilis. El aclaramiento de IGC es un buen marcador de la función hepática, la carga energética del hígado, flujo arterial y portal. Basado en el porcentaje de retención a los 15 minutos, (IGC R15) podemos calcular el máximo de resección hepática que se puede realizar con seguridad. Según el árbol de decisión desarrollado por Makuuchi, para realizar la resección de más de 4 segmentos se requiere un R15 <20%. Las guías clínicas japonesas recomiendan la determinación del R15 para evaluar los pacientes que necesitan ser tratados por hepatocarcinoma(126).

La hipertensión portal es un factor de riesgo para el desarrollo de SFSS(127) y suele ser una contraindicación para realizar una hepatectomía mayor si no se ha llevado a cabo una embolización portal previa(128, 129) .

La administración de quimioterapia neoadyuvante ocasiona dos tipos de lesión hepática: 1.- El síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) después del uso de oxaliplatino(130) puede producir hiperplasia nodular regenerativa; 2.-

Esteatohepatitis asociada a la quimioterapia (CASH), aparece con el uso del irinotecan(131) y produce esteatosis macrovesicular con inflamación del lobulillo y balonización de los hepatocitos(132). Esta toxicidad viene acompañada con un aumento de la morbilidad,(133) pero su asociación con el SFSS es debatido, sobretudo con el oxaliplatino. Karoui(134) demostró un aumento de la morbilidad postoperatoria con la quimioterapia (14% vs 38%) y un aumento de la IHPH (11% vs0%). (Fig. 17)

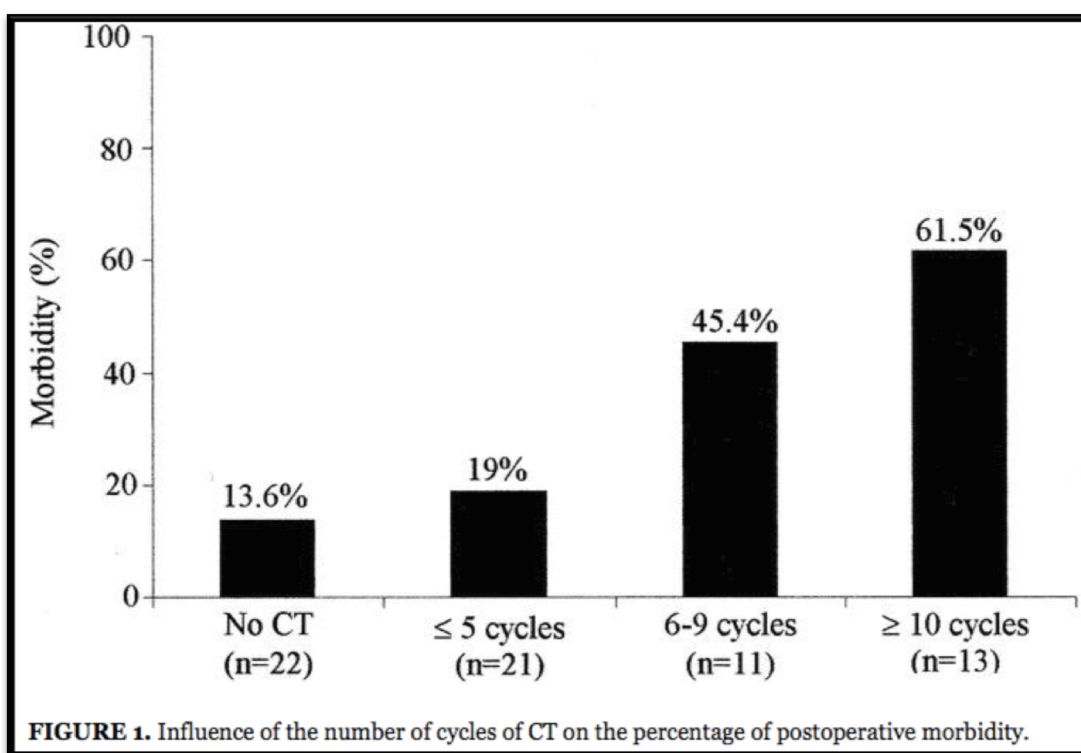


Fig. 17 Gráfico mostrando la influencia del número de ciclos de quimioterapia sobre la morbilidad postoperatoria(134).

Estudios en animales objetivaron un deterioro en la capacidad de regeneración después de la hepatectomía con el tratamiento con oxaliplatino(135, 136). Sin

embargo este deterioro no parece afectar a la hipertrofia producida por la embolización portal(137).

El uso de anticuerpos monoclonales como el bevacizumab tampoco altera la hipertrofia post-embolización portal(138) y parece mejorar las lesiones inducidas por el oxaliplatino. Si se detiene 6-8 semanas antes de la cirugía, no parece aumentar la morbilidad ni la mortalidad. En un estudio animal, el sorafenib no mostró alterar la regeneración hepática si se detiene antes de la cirugía(139).

2.5.- Estrategias para aumentar el volumen hepático remanente

2.5.1.- Embolización portal

La relación que existe entre el volumen de hígado remanente y la función hepática postoperatoria(140), fue el fundamento de la embolización portal descrita por Makuuchi en 1984, base de la estrategia moderna de prevención del SFSS(141).

La embolización portal del parénquima a resecar produce una hipertrofia del resto del parénquima consiguiendo así suficiente masa hepática para soportar los requerimientos metabólicos después de la hepatectomía.

La embolización portal es una técnica bien tolerada y que permite una hipertrofia del hígado remanente del 30 al 40% en 4 ó 6 semanas en el 80% de los pacientes. La rapidez de la hipertrofia es menor en pacientes diabéticos(142). A la vez que se produce hipertrofia contralateral se produce la atrofia del parénquima embolizado manteniendo así estable el volumen hepático total, de tal forma que a mayor embolización, se produce una mayor atrofia.

La eficacia de la ligadura quirúrgica de la vena porta derecha tiene unos resultados similares a la embolización portal(45).

La embolización portal consigue reducir la morbilidad y la IHPH después de una hepatectomía mayor(129). Esta maniobra actúa también como un test de la capacidad de regeneración del hígado remanente, si se produce una hipertrofia del parénquima no embolizado menor del 5%, se debe considerar una contraindicación

para la cirugía(143). Las causas más frecuentes de esa ausencia de hipertrofia son la existencia de shunts portosistémicos y la presencia de un flujo portal hepatofugal.

La estimulación del crecimiento de las células tumorales del hígado no embolizado supone que en un 20% de los pacientes no se pueda realizar la cirugía debido a porgresión tumoral.

El objetivo de la embolización portal no es sólo el aumento de volumen sino la transferencia de función al futuro remanente hepático(144). En varios estudios se observó como la transferencia de la función hepática precedía al aumento del volumen en el futuro remanente hepático(144, 145). Debido a estos hallazgos, algunos autores han promovido adelantar la cirugía a 3 semanas después de la embolización en un intento por evitar la progresión tumoral en el intervalo(146).

La embolización portal consigue mejorar la función del hígado remanente y atenuar los efectos del hiperaflujo portal mejorando la capacidad de regeneración.(147)

En pacientes con hepatocarcinoma, a los que se trató con quimioembolización transarterial previamente, también se puede realizar embolización portal antes de una hepatectomía mayor(148). Con esta estrategia se consigue una mayor hipertrofia del parénquima remanente(149) y la incidencia de insuficiencia hepática posthepatectomía desciende desde 12% a 4% además de mejorar la supervivencia libre de enfermedad debido a una mayor necrosis del tumor.

2.5.2.- Cirugía en dos tiempos: “Two-Stage Hepatectomy”

Esta estrategia se desarrolló para dar una solución a aquellos pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorectal bilaterales que no se podían resear con un solo procedimiento. Se realiza la resección completa de las lesiones en dos cirugías consecutivas(47). En la primera cirugía se realiza resección de las lesiones del lóbulo menos afecto y ligadura portal del lado contralateral. Si se consigue un remanente hepático mayor del 20% del volumen estándar hepático, se lleva a cabo la segunda cirugía donde se completa la resección.

Esta estrategia pretende evitar los problemas de estímulo de crecimiento tumoral en el lado no embolizado y aumentar el número de pacientes candidatos a cirugía.

El intervalo entre la primera y la segunda cirugía suele ser entre 3 y 6 meses. Homayounfar describen como en su experiencia, el segundo tiempo se realizó en el 79.2% de los pacientes con una mortalidad del 5.3% y una morbilidad del 57.9%.

2.5.3.- Ligadura portal y transección parenquimatosa (ALPPS)

En pacientes con un remanente hepático estimado demasiado pequeño, se ha descrito recientemente una nueva técnica. La asociación de transección hepática y ligadura portal (ALPPS)(50) para completar la resección en un segundo tiempo.

Esta estrategia es capaz de incrementar el volumen del futuro hígado remanente en un 74% en 9 días. El aumento de volumen es independiente de que el paciente haya recibido quimioterapia neoadyuvante.

Incluso algunos artículos recientes describen como a los 3 días se produce la hipertrofia del 69%(52). Con este planteamiento la cirugía se podría acometer entre 4 y 8 días después del primer procedimiento del ALPPS.

La explicación de esta gran rápida hipertrofia puede ser que al desconectar ambos lóbulos se evitan las conexiones entre ellos y todos los factores hepatótrofos pasan al futuro remanente hepático.

A pesar de la capacidad para hipertrofiar el futuro hígado remanente y disminuir la incidencia del SFSS, estos procedimientos se asocia con una morbilidad del 68% y una mortalidad del 12%(51). El estudio de la hemodinámica hepática probablemente ayude a disminuir esa morbimortalidad(53).

Esta técnica puede aplicarse también en pacientes que tuvieron poca respuesta después de embolización portal, ya que se consigue la misma hipertrofia con ALPPS(52).

Recientemente se ha puesto en duda el beneficio de esta técnica en términos de supervivencia a medio y largo plazo debido a la gran incidencia de recidiva sistémica precoz(150) de la enfermedad oncológica.

2.6.- Maniobras de modulación portal

2.6.1.- Esplenectomía/ligadura arteria esplénica

El bazo aporta el 25-30% del flujo portal e incluso hasta el 50% en casos de hipertensión portal mayor. Por lo que la interrupción del flujo proveniente del bazo puede ser una medida eficaz para disminuir el hiperaflujo portal.

Sugawara(151) publicó un aumento de la función hepática en casos en los que se realizó esplenectomía después de una resección hepática mayor.

La esplenectomía reduce el daño de isquemia reperfusión(152) por varias vías: 1.- aumento de la Heme-oxigenasa-1(153) con efecto antioxidante, 2.-reducción del flujo y la presión portal(154), 3.-aumento del flujo arterial permitiendo una mejor oxigenación tisular(155). En el trasplante hepático con injertos pequeños se ha perfilado como una estrategia eficaz para la prevención del SFSS como ha publicado recientemente el grupo de Kyushu(97, 156).

La embolización o ligadura de la arteria esplénica ha sido ampliamente descrita en el campo del trasplante hepático. En la cirugía hepática hay menos experiencia pero parece que podría disminuir la morbilidad y mortalidad del SFSS(157).

2.6.2.- Creación de un shunt portosistémico.

Es una medida de disminución directa del flujo portal. Troisi(110, 158, 159), basándose en su descripción del papel del flujo portal alto en la etiología del SFSS, propuso reducirlo mediante un shunt portosistémico como posible medida preventiva

Wang(160) observó un aumento de supervivencia importante en un modelo porcino de hepatectomía mayor y shunt portocava latero-lateral. Si el shunt portocava es demasiado grande, los animales mueren por deterioro de la regeneración hepática(161).

Boillot(162, 163) describió el uso de un shunt mesocava para evitar el SFSS en un trasplante con injerto muy pequeño, con éxito.

La aplicación de un shunt portosistémico transhepático (TIPS) se ha descrito en tres ocasiones para revertir el hiperaflujo portal después de hepatectomía mayor(164).

2.6.3.-Métodos farmacológicos de modulación portal

Tian(165) en el año 2006, desarrolló un modelo de trasplante hepático en ratones con un injerto que suponía un 30% del volumen estándar, en el que aplicó como estrategia de prevención del SFSS, la protección de la microcirculación hepática. Para ello administró pentoxifilina a los ratones, consiguiendo una supervivencia en el grupo de tratamiento, superior al 86%. Recientemente, Petrowsky(166) ha publicado un estudio clínico randomizado con 101 pacientes sometidos a hepatectomía mayor. En las conclusiones del trabajo describe el efecto beneficioso de la pentoxifilina como protector de la regeneración hepática.

Kawachi(167) utilizó las prostaglandinas observando su capacidad para aumentar el flujo total hepático a través del incremento del flujo arterial, consiguiendo una mejor función de los injertos.

En 2006, Xu (168) describe los efectos protectores de la somatostatina en un modelo de SFSS en trasplante hepático en ratas, demostrando un aumento de la

supervivencia de los animales, asociado a una disminución de la presión portal. Además describe que se produce una inhibición de la expresión genética de la endotelina 1 (ET-1) y un incremento de los niveles de RNAm de hemooxigenasa-1 y del factor antiapoptótico A-20. Xu atribuye el efecto protector a la disminución de la presión sinusoidal mediante la reducción de la ET-1, la disminución del flujo esplácnico y el estímulo de la hemooxigenasa-1 y del factor antiapoptótico A-20(169-173).

Por último, en 2009, Kelly utiliza un modelo de SFSS en cerdos a los que trasplanta injertos hiperreducidos, para estudiar la eficacia de la adenosina en mantener el flujo arterial, consiguiendo supervivencias de hasta el 70%(102, 174).

2.7.- Concepto de Síndrome de "Small for Flow" e importancia en la estrategia quirúrgica

El concepto de "Small for Flow" (pequeño para el flujo) surge de la observación de que el principal factor determinante de la aparición del SFSS y de la IHPH es el hiperaflujo portal al que se enfrenta una masa hepática reducida. Como consecuencia de ese desajuste entre flujo portal y masa sinusoidal, se producen una serie de alteraciones estructurales que serán el detonante de otros cambios a nivel de citocinas y moléculas inflamatorias que deterioraran la capacidad regenerativa del parénquima hepático y disminuirán su carga energética siendo finalmente incapaz de mantener las necesidades metabólicas y de síntesis requeridas(144).

Los estudios en animales muestran como estas alteraciones aparecen muy precozmente después de la resección con una intensidad directamente proporcional al hiperaflujo portal(55, 105).

Si tenemos en cuenta la definición de SFSS, nos daremos cuenta en seguida de que el diagnóstico del problema será muy tarde, cuando los cambios estructurales y moleculares se hayan instaurado. De esta manera el éxito del tratamiento estará condicionado al daño que ya se haya establecido en el momento del diagnóstico.

Los criterios que definen el Síndrome de "Small for Flow" (SFSS) son intraoperatorios y vienen determinados por la medición del flujo portal y la presión portal. La presencia de una presión portal superior a 20 mm de Hg(163) o un flujo portal >250mL/min/100g(158, 159) conforman el SFSS y nos indican que tenemos que tomar medidas para evitar el desarrollo del SFSS, consecuencia de las alteraciones estructurales que provoca ese hiperaflujo(44). (Fig. 18)

El SFSS se diagnóstica por la presencia de ascitis, coagulopatía y encefalopatía que expresan la hipertensión portal aguda que se ha establecido y el deterioro en la regeneración y función hepática subyacente(99).

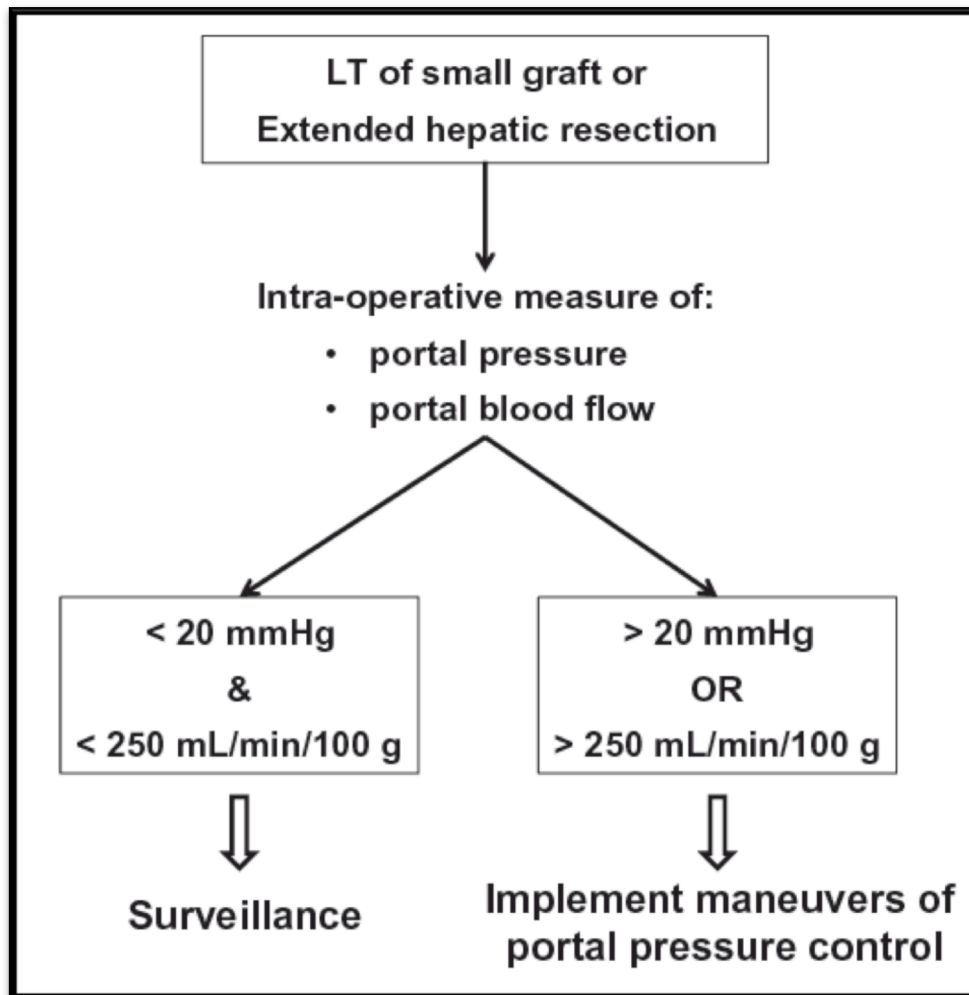


Fig. 18 Esquema que muestra el algoritmo diagnóstico-terapéutico del SFSS(44).

El objetivo del SFSS es detectar precozmente ese desajuste entre el flujo portal y la masa sinusoidal disponible. La presencia de un SFSS establece la necesidad de realizar medidas de modulación portal para evitar las consecuencias de los trastornos en la microcirculación: estímulo de la reacción inflamatoria, deterioro de la función hepática y enlentecimiento de la regeneración.

La amplia experiencia de grupos de trasplante hepático en el uso de injertos reducidos provenientes de donante vivo, como el grupo de Kyushu, demuestran que modulando la presión portal es posible la utilización de injertos considerados pequeños <0.6% y mejorar la supervivencia de los mismos como han publicado recientemente en su experiencia con 250 injertos provenientes de lóbulo izquierdo(156).

El grupo de Kyushu describe en esa publicación, que aporta la serie más grande hasta la fecha de trasplante de donante vivo con lóbulo izquierdo, como con la implementación de medidas de modulación de la presión portal son capaces de mejorar la supervivencia de esos injertos pequeños(156, 175-177). (Fig. 19)

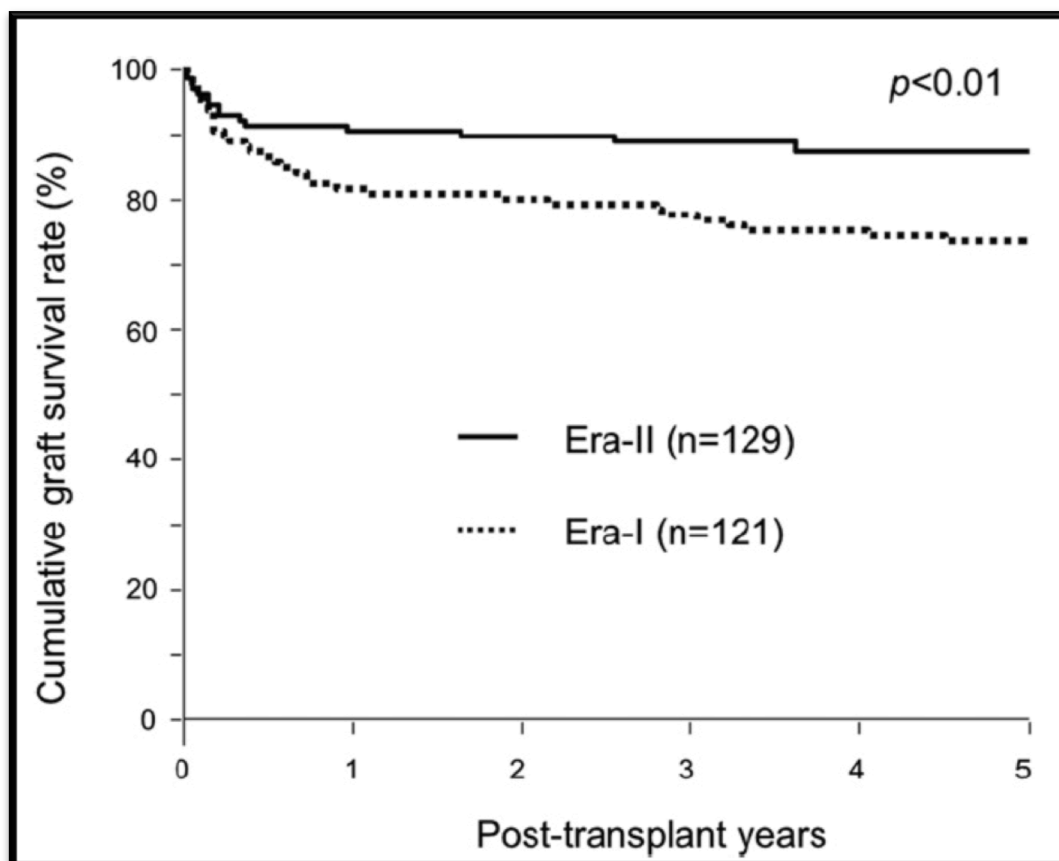


Fig. 19 Gráfico mostrando el aumento de la supervivencia de los injertos pequeños cuando se implementa una estrategia de modulación portal (Era II). (156)

Recientemente Allard ha establecido la presión portal como uno de los factores predictivos de IHPH y mortalidad más importantes después de una hepatectomía mayor(178). En su estudio con 277 pacientes que se sometieron a una hepatectomía mayor, observó que la presión portal posthepatectomía era un factor independiente predictivo de insuficiencia hepática y mortalidad dentro de los siguientes 90 días.

El concepto de SFSS refleja que el hiperaflujo tiene un papel principal en el desarrollo de las alteraciones que condicionan el desarrollo posterior de SFSS. Este nuevo paradigma implica la necesidad de poder medir durante la cirugía los cambios que se están produciendo en la hemodinámica hepática mediante la medición de flujos arterial y portal y de la presión portal.

Relegar el tamaño a un segundo plano a favor del flujo tiene un impacto directo en la clínica aportando una información objetiva en el intraoperatorio capaz de predecir el daño histológico y el requerimiento de implementar medidas(179-181) de control de la presión portal.

Esta nueva entidad permite explicar por qué en pacientes en los que el remanente hepático se encuentra dentro de los límites de tamaño considerados seguros, se desarrolla un SFSS. En el caso de los pacientes cirróticos, debido a una hiperdinamia esplácnica, el remanente tiene que asumir un hiperaflujo mayor de lo que sucede en la mayoría de pacientes sin cirrosis, además la presencia de fibrosis disminuye la adaptabilidad de la masa sinusoidal a dicho hiperaflujo.

Table 1 Similarities and differences between the “small-for-size” and the “small-for-flow” concepts	
	Small-for-size syndrome
Definition:	Reduced liver mass that is insufficient to maintain proper liver function.
Predictive factors:	<ul style="list-style-type: none"> • Preoperative volumetry. • Indocyanine Green test. • FRLV estimation.
Preventive/ therapeutic maneuvers:	<ul style="list-style-type: none"> • Portal vein embolization. • Two-stage hepatectomy. • ALPPS.
	Small-for-flow syndrome
	Relative portal hyperperfusion of liver remnant that leads to liver dysfunction.
	Intraoperative measurement of:
	<ul style="list-style-type: none"> • Portal blood flow and pressure. • Hepatic artery flow.
	<ul style="list-style-type: none"> • Perioperative portal modulation. • Regeneration preconditioning.
	If <i>established</i> , consider:
	<ul style="list-style-type: none"> • TIPS. • Splenic artery embolization.
ALPPS association of liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, <i>FRLV</i> future remnant liver volume, <i>TIPS</i> transjugular intra-hepatic portal-systemic shunt	

Fig. 20 Tabla mostrando las similitudes y diferencias diagnósticas y terapéuticas entre el SFSS y el SFFS(53).

El SFSS ayuda a detectar cuándo el desajuste entre el parénquima y el flujo portal puede desencadenar las reacciones que llevarán al establecimiento del SFSS. Este desequilibrio se puede producir bien porque el remanente sea pequeño, bien por la presencia de una hiperdinámica esplácnica o bien porque la esteatosis, fibrosis o cirrosis en el parénquima disminuyan la capacidad de este para adaptarse al nuevo estado hemodinámico.

El SFSS tiene unos factores predictivos que son preoperatorios: volumetría, ICG, estimación del futuro remanente hepático y el diagnóstico es postoperatorio mientras que las medidas de prevención deben ser aplicadas preoperatoriamente. (Fig. 20)

Sin embargo, el SFSS se diagnostica intraoperatoriamente y su tratamiento debe realizarse de forma perioperatoria.

La medición intraoperatoria de flujos y presiones portal y arterial, ofrece una oportunidad de comprender la fisiopatología del SFSS y de las nuevas técnicas quirúrgicas como el ALPPS.

La administración de somatostatina, la ligadura de la arteria esplénica y otras estrategias de modulación portal permiten reevaluar en el intraoperatorio la presencia de hipertensión portal. En el caso de persistir dicha hipertensión la creación de un shunt portosistémico quirúrgico o mediante TIPS(164, 182) puede ayudar a prevenir el desarrollo de SFSS.

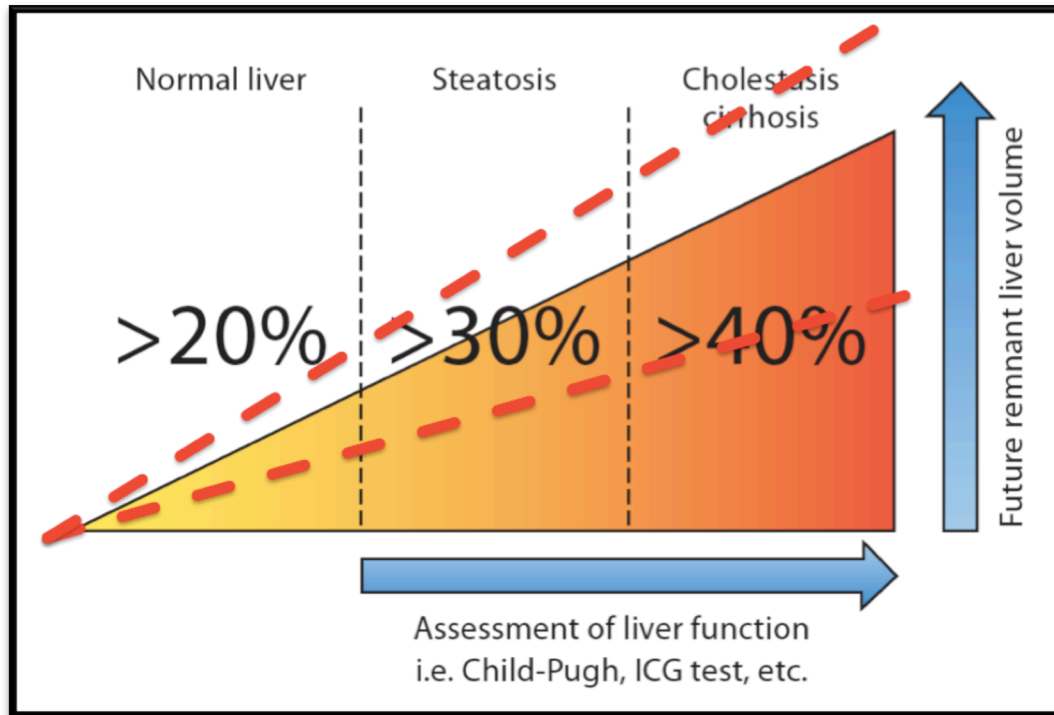


Fig. 21 Gráfica mostrando cómo el SFFS puede expandir los límites de seguridad de la resección hepática. Modificado de (84)

Esta nueva estrategia permite expandir los límites de seguridad en cirugía hepática de forma que se pueden acometer resecciones mayores en algunos pacientes mientras que en otros hay que ser más conservador que los propios límites de seguridad que tienen en cuenta parámetros de tamaño. (Fig. 21)

2.8.- Regeneración hepática. Concepto de “Precondicionamiento regenerativo”

2.8.1 Regeneración hepática

La transición de los hepatocitos desde el estado quiescente al ciclo celular (priming) y la progresión posterior más allá de la fase G1 convierte al hepatocito en una célula competente para la proliferación(183) y le capacita para la entrada en mitosis. (Fig. 22)

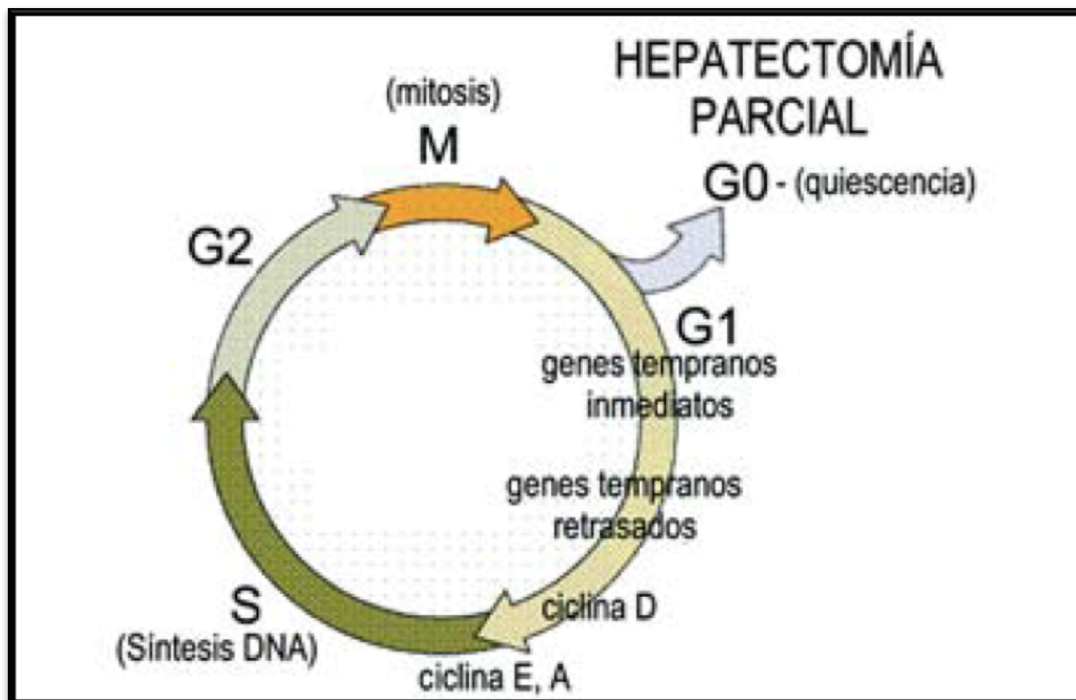


Fig.22 mostrando el ciclo celular estimulado por la hepatectomía o por la embolización portal.(184)

El número de genes implicados en el proceso de activación del ciclo celular, se cifra en más de 100. La intensidad de su expresión se eleva exponencialmente en minutos después de la hepatectomía o estímulo regenerativo(184-187).

Los genes tempranos inmediatos se activan por factores de transcripción y facilitan la transición G0/G1. Hay cinco tipos de factores humorales implicados en la respuesta al hiperaflujo posthepatectomía o postembolización(188):

- 1) Factores iniciadores: hacen competentes a los hepatocitos para responder a los factores de crecimiento y promueven la transición G-G1: $\text{TNF}\alpha$ e IL-6 que se generan en respuesta al lipopolisacárido (LPS) derivado de las bacterias intestinales.
- 2) Factores de crecimiento: permiten a los hepatocitos competentes progresar en la transición G1-S: factor de crecimiento hepatocitario (HGF), factor de crecimiento tumoral α (TGF) y factor de crecimiento epidérmico (EGF).
- 3) Comitógenos: facilitan la acción de los mitógenos: epinefrina e insulina.
- 4) Inhibidores del crecimiento: activina y el $\text{TGF}\beta$.
- 5) Supresores de los inhibidores del crecimiento: inhibidor del $\text{TGF}\alpha$, el péptido asociado a la latencia (LAP), el inhibidor de la activina y la folistatina.

Los factores LPS activan las células epiteliales y las de Kupffer que a su vez elevan la producción de $\text{TNF}\alpha$ e IL-6. Otros factores como la insulina el factor de crecimiento epidérmico, la norepinefrina, la hormona tiroidea T3, y el HGF también alcanzan el hígado a través del flujo portal, y permiten activar los hepatocitos y estimular su paso de G0-G1-S para empezar la proliferación(189). (Fig. 23)

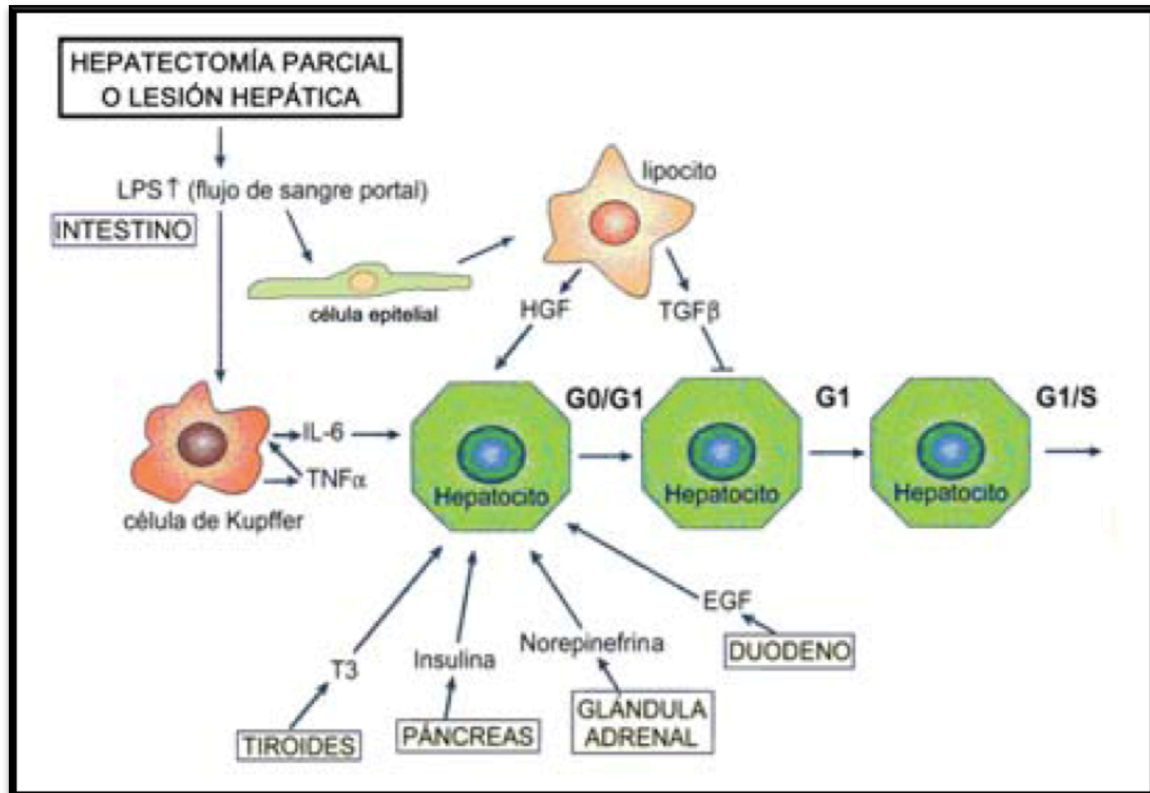


Fig. 23 Modificado de (190) y (185), muestra el estímulo regenerativo ocasionado por la hepatectomía o la embolización portal.

Para superar la transición G1-S es necesario el estímulo mediante el HGF. El HGF es un potente mitógeno que induce la expresión de los genes tempranos durante la regeneración hepática. Los niveles de HGF después de un estímulo como la embolización portal o la hepatectomía, se elevan 1 hora después aunque su mRNA no se sintetiza hasta las 3-6 horas. El HGF se encuentra anclado a la matriz extracelular como pro-HGF. La uroquinasa (uPA) es uno de los factores iniciadores de la proteólisis de la matriz, y se eleva inmediatamente después de la hepatectomía(191, 192) convirtiendo el plasminógeno en plasmina. La plasmina activa la metaloproteasa (MMP) que actúa sobre el pro HGF liberándolo de la matriz.

La embolización o ligadura portal proporciona mayor flujo portal al futuro remanente hepático induciendo la proliferación celular(193, 194). El aumento en el flujo de sangre portal aumenta la disponibilidad de factores de crecimiento y citoquinas: insulina, EGF, endotoxina y nutrientes. La expresión de los genes tempranos inmediatos como el factor de respuesta temprana del crecimiento (Egr-1), y la fosfatasa del hígado regenerante-1 (PRL-1) se inducen durante las primeras horas. De esta forma, el mayor flujo portal hace competentes a los hepatocitos para responder al efecto mitogénico de los factores de crecimiento e iniciar el ciclo proliferativo.

Con el aumento del flujo portal aumentan el tamaño de las fenestraciones de las células endoteliales encontrándose los hepatocitos expuestos al espacio de Disse detectándose elevación del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-1), VEGFR-2 y la neuropilina-1 m RNA.

Este aumento del flujo sobre el sinusoides induce la síntesis de óxido nítrico (NO) lo que conlleva la expresión de genes como el c-fos que participan en la regeneración hepática(195).

Las células madre (stem cell) pueden contribuir también la repoblación del hígado con hepatocitos. Werlich describió como entre estos dos procesos hay una diferencia temporal(196). La regeneración de los hepatocitos adultos empieza a las 24 horas después del estímulo, tiene su pico a las 48h y termina a las 96h. Sin embargo, la proliferación de las stem cells en el hígado, empieza 48 horas después del estímulo y la migración termina en el día 16. La capacidad proliferativa de los hepatocitos quiescentes excede a la de cualquier célula diferenciada de otro tejido.

Después de la división celular, es necesario restablecer la arquitectura tisular mediante la síntesis de nueva matriz extracelular y nuevos vasos, para ello las nuevas células endoteliales, se dirigen a las placas de hepatocitos(197). El VEGF, implicado en este proceso, aumenta su concentración después del estímulo regenerativo, alcanzando su pico máximo a las 48 horas. La activación del VEGF induce la secreción de HGF por las células endoteliales sinusoidales y la proliferación de hepatocitos(198)

2.8.2.- Concepto de “Precondicionamiento regenerativo”

Según el concepto de “*Liver regenerating*” (*hígado proliferando*) acuñado por Nagano, si el parénquima hepático está constituido por hepatocitos que han iniciado el ciclo proliferativo, aumenta la carga energética del mismo y su tolerancia a la resección.(144, 191)

La embolización portal produce cambios rápidos en el volumen hepático. En el parénquima no embolizado aumenta el flujo arterial debido al HABR, preservando la función hepática y provocando la atrofia del parénquima embolizado. Además de los cambios hemodinámicos, se produce el estímulo de las señales intrahepatocitarias aumentando la IL-6 (interleukin-6) y el factor de necrosis tumoral α (TNF α).

Nagano(144) realizó un experimento en ratas para comprobar si el estímulo regenerativo que suponía la embolización portal aumentaba la tolerancia ante una hepatectomía hiperextendida. Para ello utilizó dos grupos de ratas: uno control donde se realizó la hepatectomía del 90% y otro en el que 4 días antes de la hepatectomía, se realiza ligadura de la porta. (Fig. 24)

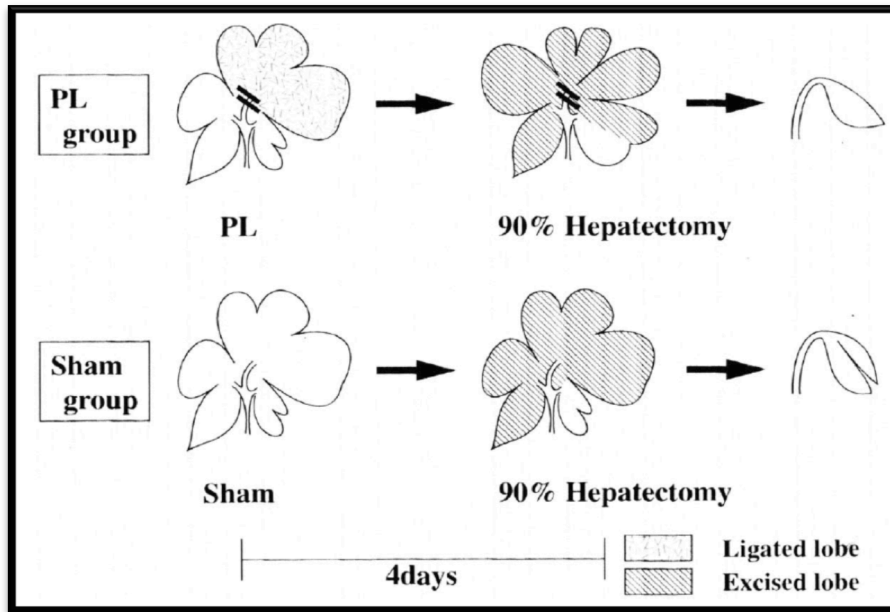


Fig. 24 Esquema del estudio realizado por Nagano para testar la hipótesis del "Precondicionamiento regenerativo"(144).

El grupo de tratamiento presentó un índice de proliferación medido con el índice PCNA (proliferating cell nuclear antigen) mayor que el grupo control, unos niveles de adenosin trifosfato (ATP) mayores y una supervivencia del 56.3% vs 26.7% en el grupo control. (Fig. 25)

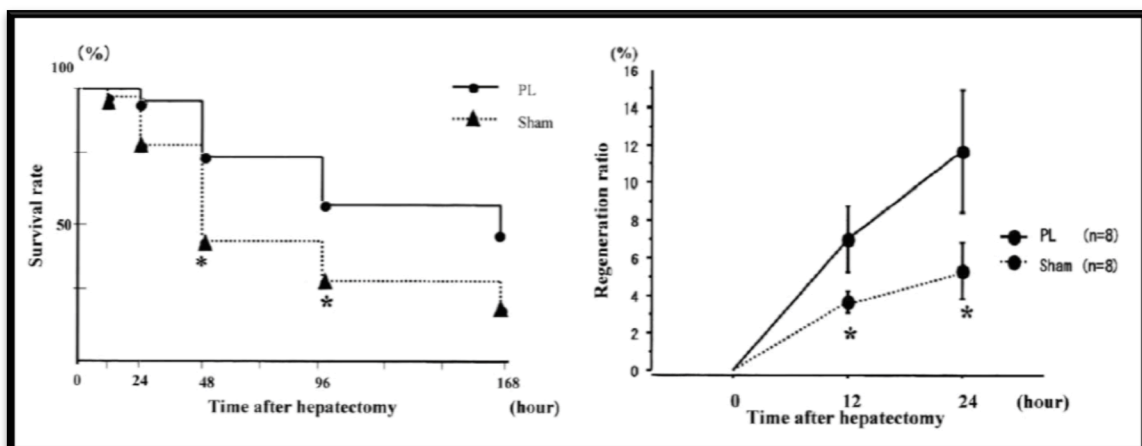


Fig. 25 Gráfico mostrando el aumento de supervivencia en el grupo de tratamiento (PL) y el superior índice de replicación.

El parénquima remanente en ambos grupos era similar en cuanto volumen, peso y densidad celular. Por lo que concluyeron que los hepatocitos en replicación toleran mejor la resección que el mismo volumen hepatocitario quiescente.

La hipótesis del preconditionamiento(144) regenerativo derivada de este estudio, describe como el “priming” de los hepatocitos y el reclutamiento de las stem cells aumenta la energía hepática, preserva la función de los hepatocitos residuales y aumenta el índice de regeneración hepática y la tolerancia del parénquima, después de la hepatectomía.

Pardee sugiere que los hepatocitos que han sido estimulados (primed) previamente, requieren menos tiempo para la replicación de ácido desoxirribonucleico (ADN) porque la primera fase del ciclo ya ha tenido lugar(191, 199).

Esta teoría se materializa en el modelo de regeneración hepática realizado por Furchtgott en el que se demuestra como resecciones hepáticas, producen una regeneración más rápida. Por ejemplo, si después de una resección del 45% del parénquima realizamos una nueva resección, el hígado se regenera un 25% más rápido y se disminuye el tiempo de recuperación(191). El tiempo de recuperación se acorta ya que la segunda resección se afronta con un número mayor de células en el ciclo replicativo y mayor cantidad de factores de crecimiento y genes de regeneración inmediatos activados.

Para que se produzca un aumento significativo de la síntesis de ADN, la resección hepática debe afectar al menos al 9-12% del parénquima hepático(200).

Este modelo además predice que aumentando la carga metabólica del hígado antes de la segunda resección aumenta la tolerancia y el tiempo de recuperación es menor. La

explicación de este fenómeno es que el aumento de la carga metabólica aumenta los hepatocitos competentes y las células en estado de replicación.

Después de la activación de los hepatocitos, los hepatocitos que vuelven al estado quiescente no pueden volver a entrar en el ciclo celular. Ante la presencia de niveles elevados de HGF las células competentes continúan a la fase replicativa del ciclo, sin embargo, si estos niveles son bajos, vuelve al estado quiescente. El nivel de HGF depende de la carga metabólica del hígado y de la carga de HGF inactivo en la matriz extracelular.

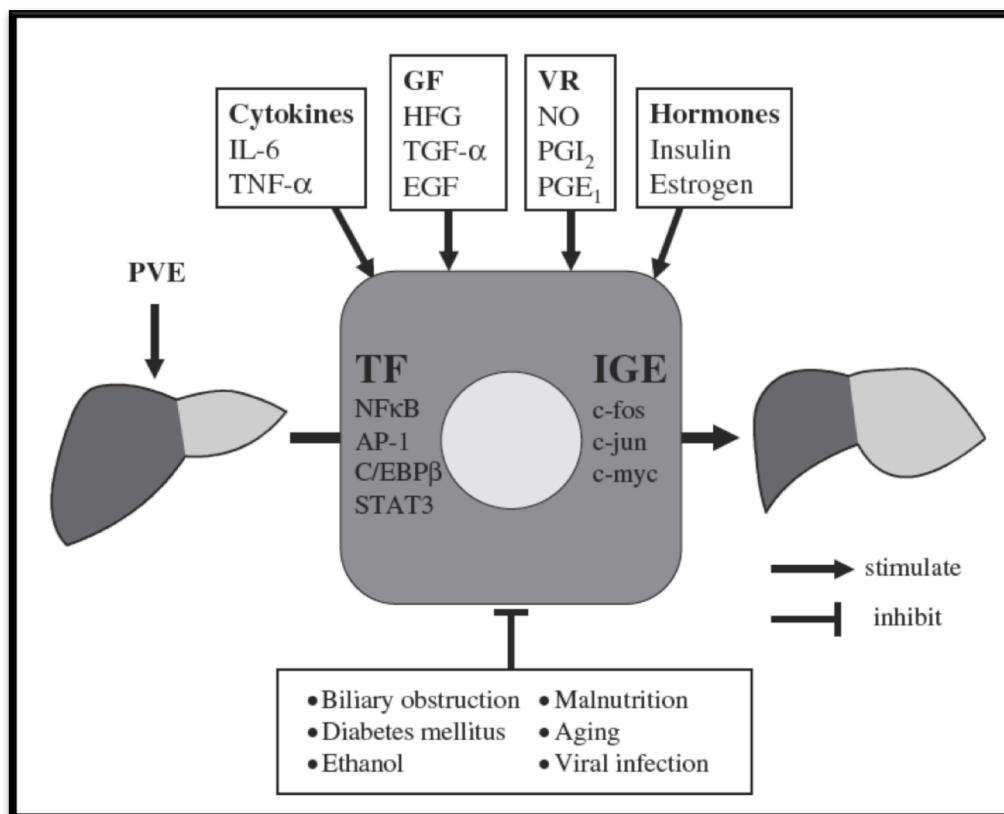


Fig. 26 Esquema mostrando el estímulo de la embolización portal (PVE) sobre la regeneración hepática.(104)

La embolización portal produce un estímulo regenerativo antes de la resección aumentando el número de hepatocitos competentes y al no resecar matriz

extracelular hay una gran concentración de HGF que consigue que esos hepatocitos entren en el ciclo proliferativo. (Fig. 26) Sin embargo, si después de la embolización esperamos a que se produzca la regeneración del volumen que necesitamos según los límites de seguridad actuales, en la segunda resección no tendremos el beneficio de contar con los hepatocitos activados y el consiguiente aumento en la tolerancia a la resección.

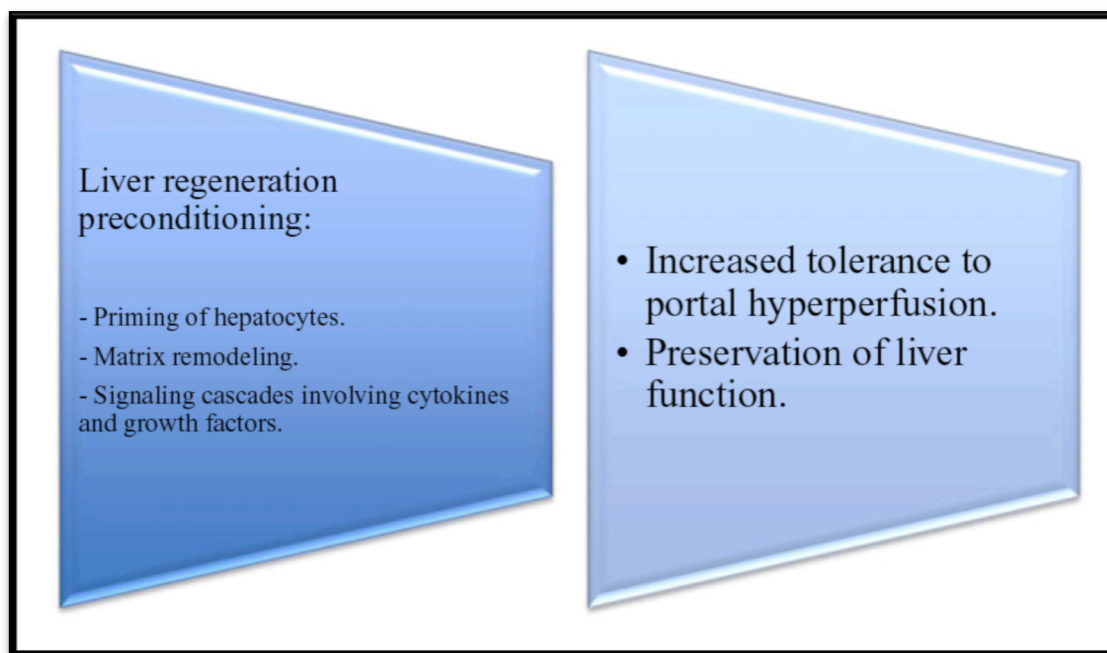


Fig. 27 Concepto del preconditionamiento regenerativo(53).

La hipótesis que sustenta el trabajo de investigación desarrollado en la presente Tesis doctoral, es que la embolización portal actúa de "Precondicionamiento regenerativo" consiguiendo el estímulo de la regeneración hepática mediante la activación de diferentes genes, factores de crecimiento, hormonas y nutrientes. (Fig. 27)

Si realizamos una hepatectomía hiperextendida a las 24 horas del "Precondicionamiento regenerativo", el parénquima hepático tendrá un mayor

volumen de hepatocitos en estado replicativo, mayor carga de ATP y presentará una mayor tolerancia a la resección que el mismo volumen de hepatocitos normales(53).

3.- Justificación.

En la actualidad el factor limitante a la hora de diseñar la resección hepática, es el volumen de hígado remanente. Es preciso que después de la cirugía, el hígado remanente sea capaz de adaptarse a la nueva situación hemodinámica y asumir los requerimientos metabólicos del paciente.

A medida que disminuye el volumen del remanente hepático, aumenta la probabilidad de desarrollar una insuficiencia hepática posthepatectomía en el contexto del Síndrome de “Small for Size”.

El conocimiento de los factores implicados en el establecimiento del síndrome es necesario para implementar las medidas eficaces que puedan evitarlo, expandiendo así los criterios de selección de pacientes candidatos a cirugía.

Desarrollamos los modelos de hepatectomía secuencial y posteriormente de hepatectomía hiperextendida y extendida, para reproducir las lesiones histológicas y los cambios hemodinámicos y funcionales hepáticos que se producen en la clínica. Esto nos permite estudiar de una forma normalizada y reproducible la fisiopatología del síndrome.

Los modelos de hepatectomía hiperextendida y extendida, son capaces de reproducir esas alteraciones hemodinámicas, histológicas y de la función hepática, y nos han servido para evaluar la eficacia del “Precondicionamiento regenerativo” en prevenir el desarrollo de estas alteraciones.

El “Precondicionamiento regenerativo” es un concepto novedoso que puede ser eficaz a la hora de aumentar de forma segura los límites de la resección hepática.

Si se confirma la eficacia de esta maniobra perioperatoria de fácil aplicación clínica, esto tendría un impacto directo en el número de pacientes que se beneficiarían de tratamiento quirúrgico de los tumores hepáticos.

Esta medida de prevención, podría hacer más segura las resecciones en pacientes que hoy se consideran dentro de los límites de volumen hepático remanente requerido, pero que en la práctica clínica sufren insuficiencia hepática posthepatectomía. Estos pacientes tienen una masa hepatocitaria que debería ser suficiente para mantener el metabolismo del paciente pero, al ser sometida al hiperaflujo portal y los cambios asociados al mismo, no es capaz de mantener la función hepática.

El estudio en un modelo experimental, de la eficacia y las bases fisiológicas de esta maniobra, es imprescindible antes de poder establecer su utilidad en la clínica.

4.-Hipótesis y Objetivos.

El Síndrome de “Small for Size” es un cuadro clínico bien caracterizado que aparece cuando el tamaño del hígado remanente es inferior a unos límites establecidos.

Sin embargo, algunos pacientes dentro de los límites de volumen hepático residual considerados como seguros desarrollan el síndrome. De la misma manera, pacientes que sobrepasan esos límites de seguridad no presentan esa sintomatología.

Nuestra hipótesis de trabajo intenta afinar esos límites de seguridad, estudiando las alteraciones hemodinámicas a las que se enfrenta un remanente hepático pequeño y evaluar si la modificación de esas alteraciones es capaz de prevenir la aparición de la IHPH incluso con parénquima hepático remanente muy reducido.

4.1.- Hipótesis

1. La resección de parénquima hepático induce alteraciones muy precoces en la hemodinámica hepática y sistémica. La intensidad de estos cambios es proporcional al volumen residual.
2. Los trastornos hemodinámicos serían los responsables de los daños hepáticos inmediatos, estructurales y funcionales: Síndrome de “Small for Flow”.
3. El estímulo regenerativo derivado de la embolización portal 24 horas antes de la hepatectomía extendida puede modular los cambios hemodinámicos atenuando los daños funcionales e histológicos precoces consecutivos a la resección extendida.

4.2.-Objetivos Primarios

1. Desarrollar un modelo experimental para el estudio normalizado del Síndrome “Small for Flow” y definir sus características.
2. Describir la correlación de la masa hepática remanente con los cambios precoces histológicos, en la presión portal y flujos hepáticos.
3. Evaluar el impacto del “Precondicionamiento regenerativo” mediante embolización portal 24 horas antes de la cirugía, sobre los cambios histológicos, hemodinámicos y de función hepática derivados de la hepatectomía extendida.

4.3.- Objetivos Secundarios

1. Describir las alteraciones en la hemodinámica cerebral después de la hepatectomía extendida.
2. Describir los cambios medidos por TAC, del volumen hepático total y remanente, producidos por la embolización portal.
3. Evaluar el impacto de la hepatectomía hiperextendida y el “Precondicionamiento regenerativo”, sobre la proliferación celular hepática.

5.- Material y métodos.

5.1.- Metodología de evaluación e instrumentación

5.1.1.- Monitorización de la hemodinámica sistémica

La monitorización inicial consistió en electrocardiograma de una derivación, pulsioximetría, capnografía y FiO₂. (Fig. 28)



Fig. 28 La imagen muestra la monitorización básica de los animales y el aparato de ventilación mecánica.

Una vez anestesiado el animal se canalizó una arteria femoral con un catéter de Picco y se utilizó un monitor PiCCO2® (Pulsion Medical System AG, Munich, Germany) para monitorizar siguientes parámetros hemodinámicos : temperatura, índice cardiaco

(CI), índice de función cardíaca (CFI), índice de volumen telediastólico global (GEDÍ), índice de agua pulmonar extravascular (ELWI), presión arterial (TA), índice de resistencias vasculares sistémicas (SVRI), frecuencia cardíaca (HR), índice de volumen sistólico (SVI), variación de volumen sistólico (SVV), índice de contractilidad del ventrículo izquierdo (DpMax). (Fig. 29)

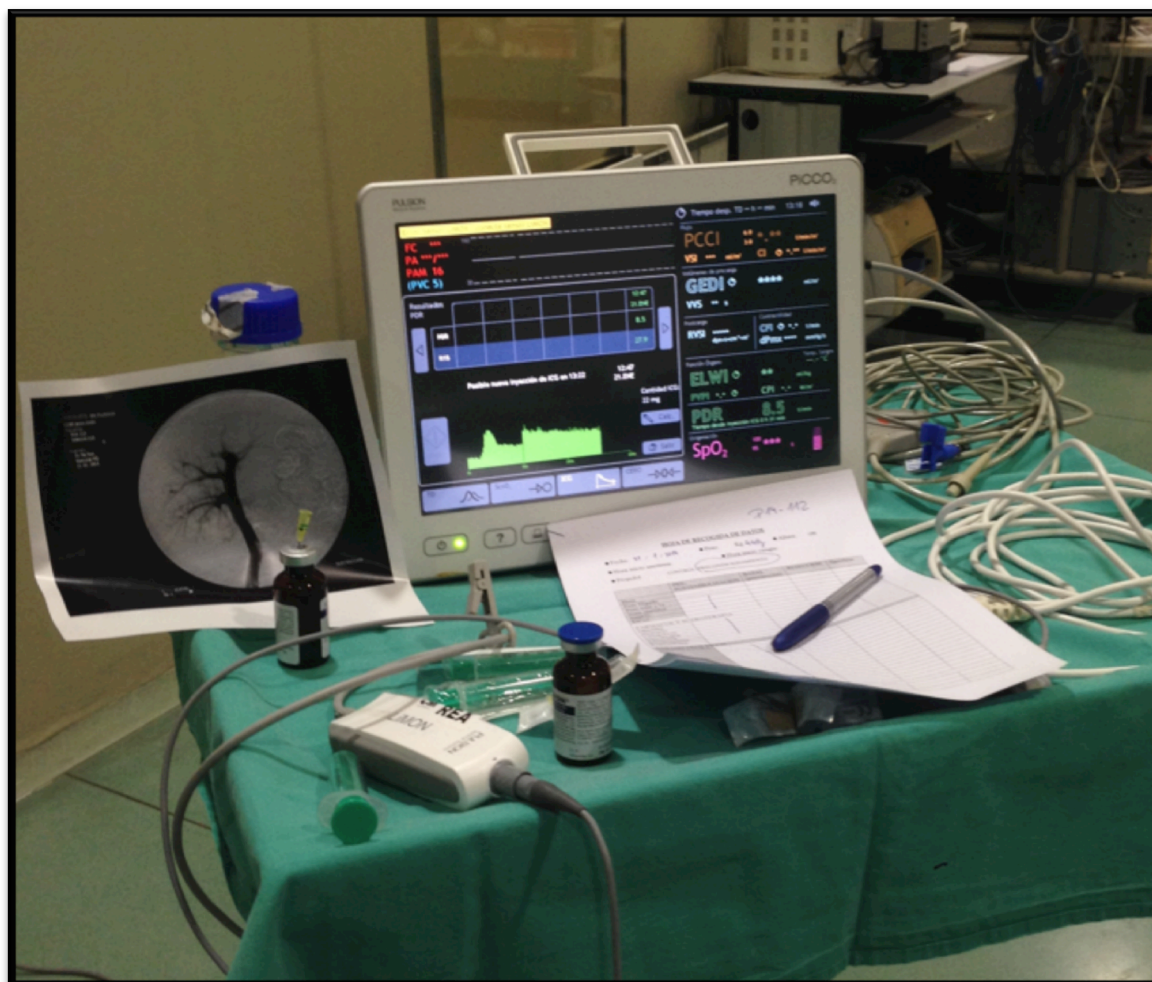


Fig. 29 La imagen muestra el Monitor Picco2 utilizado para la monitorización hemodinámica y el cálculo del PDR.

A través de un catéter bilumen insertado en la vena yugular se midió la presión venosa central (PVC). La medición de la presión en vena suprahepática se realizó con un catéter de Swann-Ganz® introducido desde la vena femoral.

5.1.2.- Monitorización de la hemodinámica y función hepática

Para la medición de la presión en la vena suprahepática y tomas de muestra sanguíneas, se introdujo un catéter de Swann-Ganz® en las venas suprahepáticas bajo control directo por palpación.

Los flujos de la vena porta y de la arteria hepática se midieron con un medidor de flujo por tiempo de tránsito (Medi-Stim® AS, Oslo, Norway) utilizando sondas de 8 mm para la vena porta y de 4mm para la arteria hepática.(Fig. 30) De esta manera se obtuvieron también los índices de pulsatilidad tanto arterial (PIa) como portal (PIp).

El flujo hepático total (FHT) se calculó mediante la suma del flujo arterial y el flujo portal. Los flujos arterial y portal fueron corregidos por 100 gramos de peso mediante la siguiente fórmula: $FA_{100g} = FA / (\text{peso del hígado remanente} / 100)$; $FP_{100g} = FP / (\text{peso del hígado remanente} / 100)$.

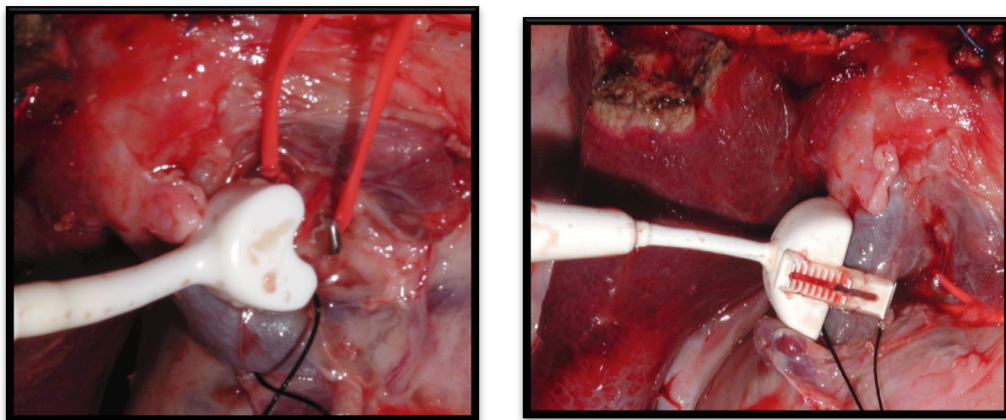


Fig. 30 La imagen de la izquierda muestra la sonda de medición de flujo arterial de 4mm y la de la derecha la de flujo portal de 8mm.

El porcentaje que supone el flujo arterial o el portal sobre el flujo hepático total, fue calculado dividiendo el FA o el FP entre el FHT y multiplicando por 100.

La medición de la presión en la vena porta se realizó mediante una catéter de vía central recortado introducido en la vena porta a través de una vena gastroduodenal. El gradiente de presión portosistémico se estableció mediante la diferencia de presión entre la vena porta y la vena suprahepática.

La función hepática se monitorizó mediante la medición del aclaramiento del verde de indocianina (IGC) con un monitor PiCCO2® (Pulsion Medical System AG, Munich, Germany). El IGC se expresa utilizando el ratio de desaparición en plasma (PDR) después de la inyección intravenosa de 0'5mg/kg de IGC (Pulsion Medical System AG, Munich, Germany).

El estudio de la capacidad sintética hepática se hizo a partir de muestras de sangre periférica en las que se determinaron las enzimas hepáticas: GOT, GPT, GGT, Fosfatasa Alcalina; y la coagulación: INR, APTT, Tiempo de protrombina.

5.1.3.- Embolización portal

A través de una vena yeyunal se introdujo un introductor para embolizar la vena porta con control fluoroscópico. Para la embolización portal se usaron partículas de Gelfoam. (Fig. 31)



Fig. 31 Procedimiento de embolización portal controlado mediante fluoroscopia.

En el estudio de hepatectomía hiperextendida se embolizó el 90% del árbol portal intrahepático, dejando sin embolizar únicamente las ramas del lóbulo caudado. (Fig.32)

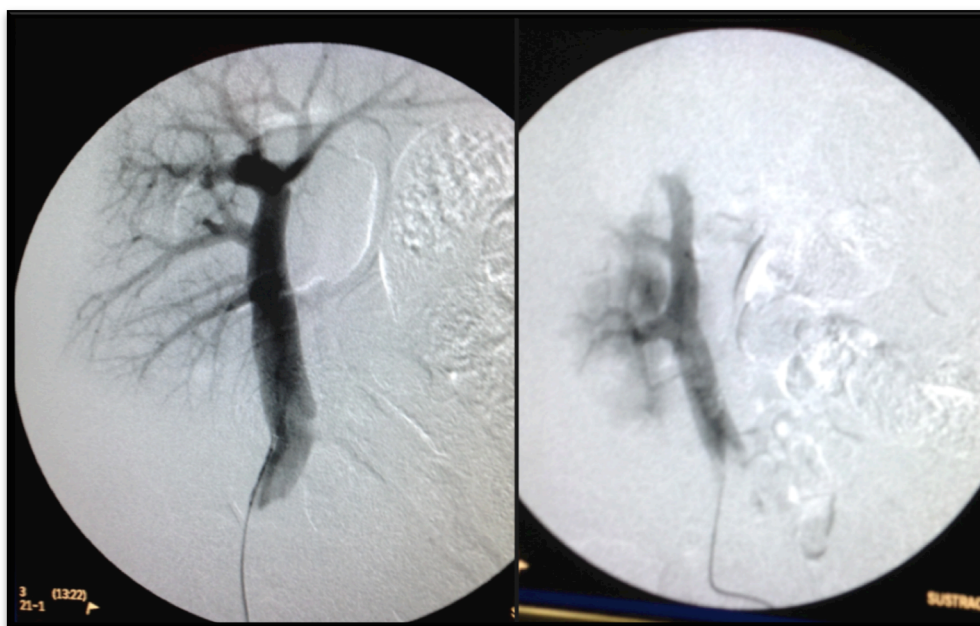


Fig. 32 Embolización de las ramas portales respetando las ramas del lóbulo caudado.

En el estudio de hepatectomía extendida se embolizó el 70% del árbol portal intrahepático, respetando la rama del lóbulo lateral derecho y las del lóbulo caudado. (Fig. 33)

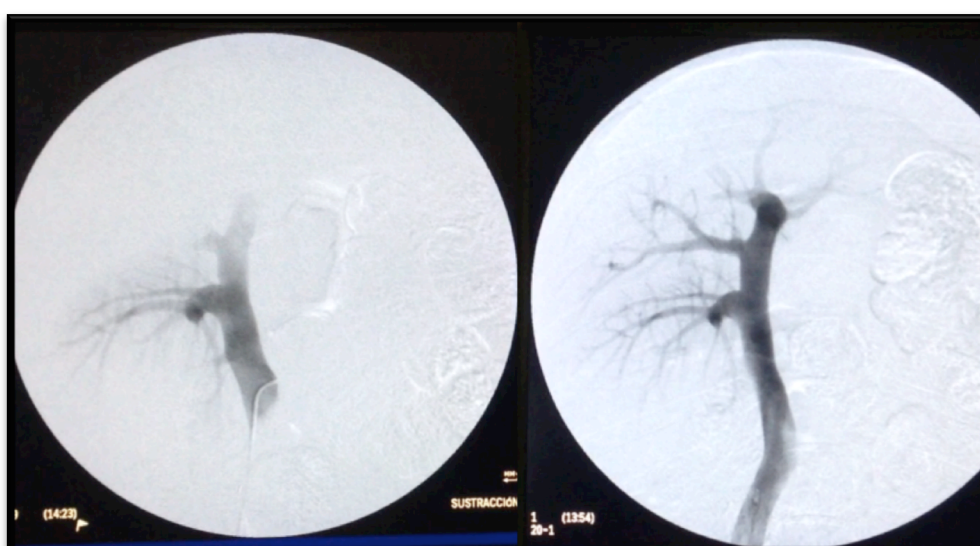


Fig. 33 Embolización portal respetando las ramas del lóbulo lateral derecho y el lóbulo caudado.

5.1.4.- Evaluación del volumen hepático mediante TAC

El volumen hepático total, funcional (una vez sustraído del total el volumen de venas y arterias) y el volumen remanente estimado, se calcularon sobre las imágenes de tomografía axial computarizada (TAC) (Philips CT Scanner Brilliance 6 slice). (Fig. 34)

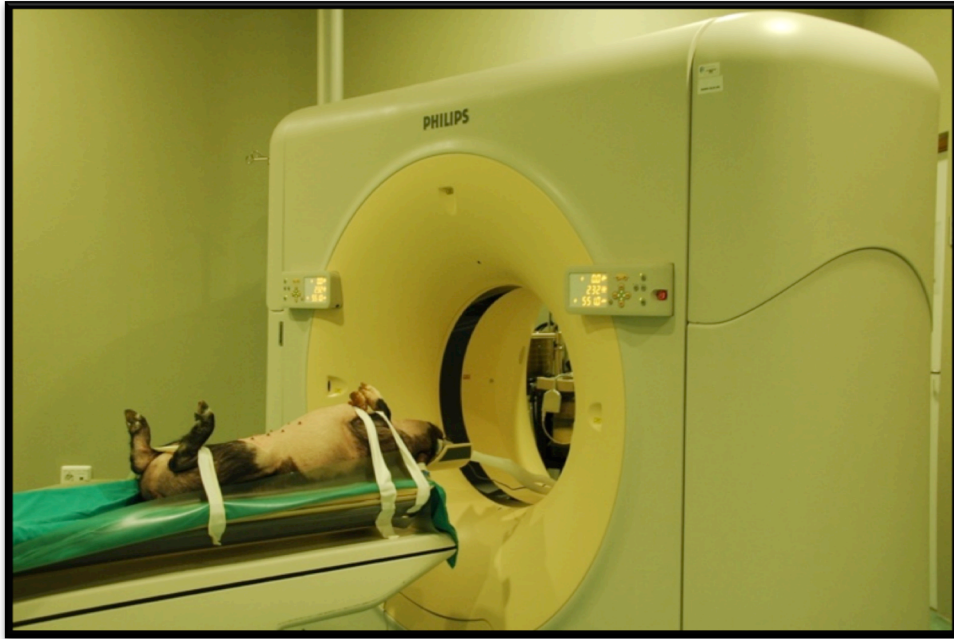


Fig. 34 Imagen de un animal en el TAC Philips CT Scanner Brilliance 6.

Antes de la embolización portal se realizó una TAC basal en el grupo de tratamiento.

En ambos grupos se realizó una TAC antes y después de la cirugía.

El cálculo de los volúmenes hepáticos se realizó con un programa de segmentación hepática (Philips Intellispace Portal).

En las TAC que se hicieron antes de la embolización portal y antes de la cirugía, se calculó el porcentaje del volumen total que correspondía a volumen funcional y al

volumen remanente estimado, tomando como referencia anatómica la rama portal del lóbulo lateral derecho. (Fig. 35)

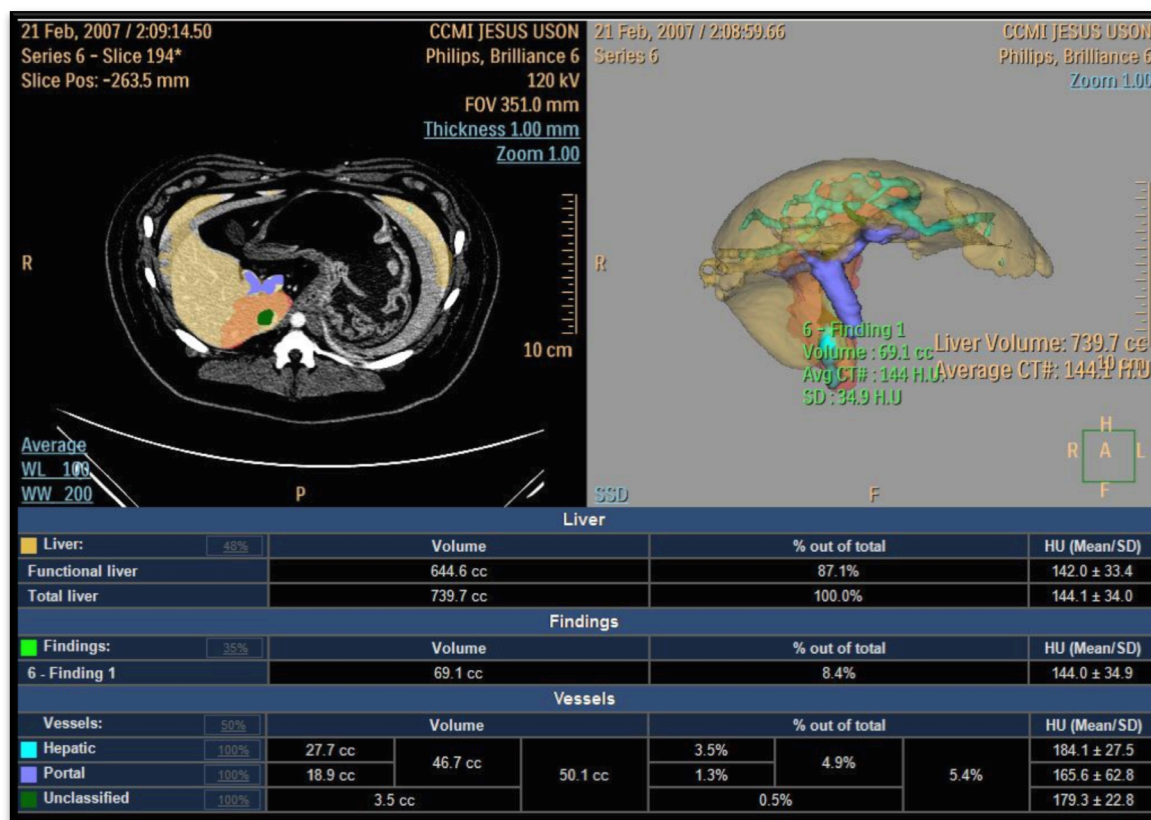


Fig. 35 Imagen que muestra el estudio de volumetría preoperatorio.

El volumen hepático remanente después de la cirugía se comparó, en ambos grupos con el volumen funcional antes de la cirugía. (Fig. 36)

El porcentaje de hipertrofia (%Hipertrofia) que describe el porcentaje de volumen que aumenta el futuro remanente con la embolización portal, se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{Hipertrofia} = 100 \times (\text{Remanente calculado postemb} - \text{Remanente calculado preemb}) / \text{Remanente calculado Preemb.}$$

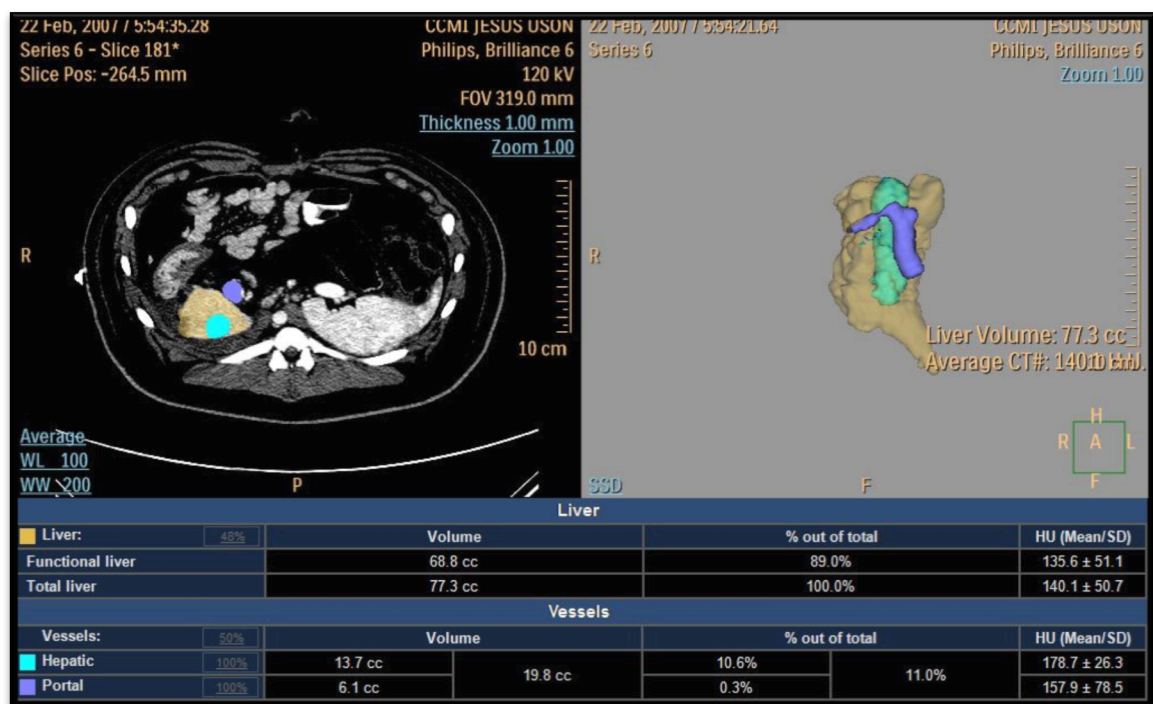


Fig. 36 Cálculo del volumen remanente después de la hepatectomía.

5.1.5.- Monitorización de la presión intracraneal

La monitorización de la presión intracraneal se realizó mediante la introducción de un sensor cerebral intraparenquimatoso(201), antes del inicio de la cirugía. (Fig. 37)

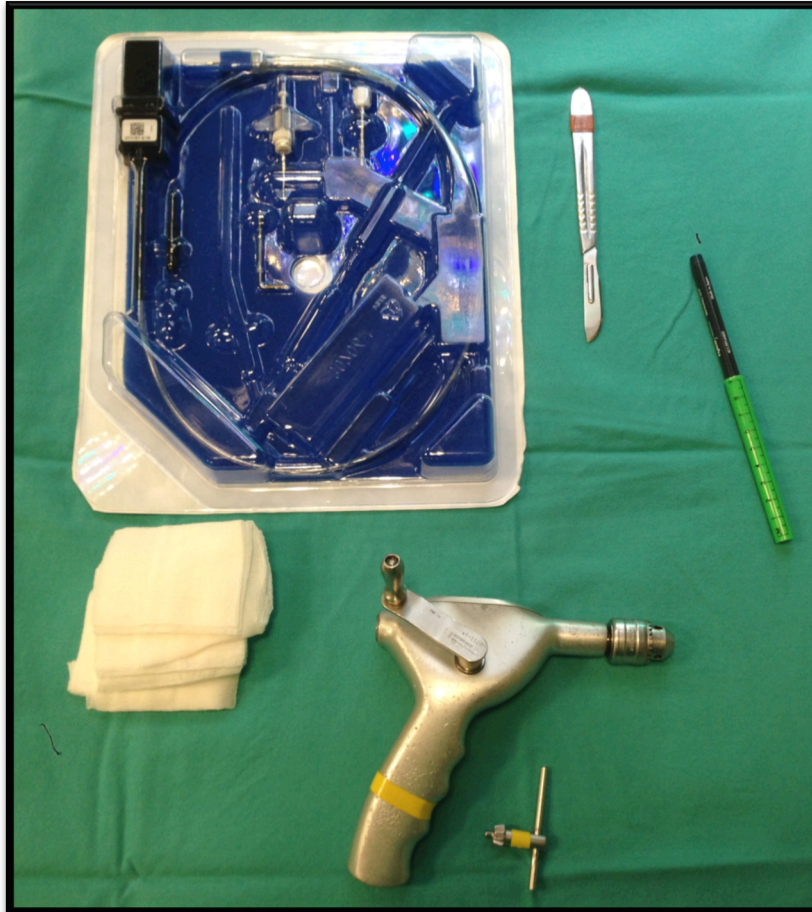


Fig. 37 Material utilizado para la introducción del catéter de medición de la presión intracraneal.

La técnica para la introducción de dicho catéter se describe brevemente a continuación:

1. Incisión cutáneo previa infiltración anestésica con lidocaína.

2. Trépano craneal parasagital derecho a 2-3 cm de línea media en región fronto parietal con la utilización de un perforador de mano y una broca .
3. Colocación de tornillo de sujeción con calibre similar a broca para garantizar la inmovilización del sistema.
4. Apertura de duramadre.
5. Conexión del sensor a monitor Camino® para la medición de la presión intracraneal.
6. Calibración de sensor de forma previa a la introducción del mismo .
7. Introducción de sensor intraparenquimatoso profundizando 3 cm en tejido cerebral. (Fig. 38)



Fig. 38 La imagen muestra el catéter colocado en posición para medir la PIC.

El sensor intraparenquimatoso, se conecta con un monitor de presión intracraneal Camino®. (Fig. 39) La presión intracraneal se monitoriza antes de la cirugía, después de la resección, a las 3 horas , 6 horas, 12 horas y 24 horas después de la cirugía.

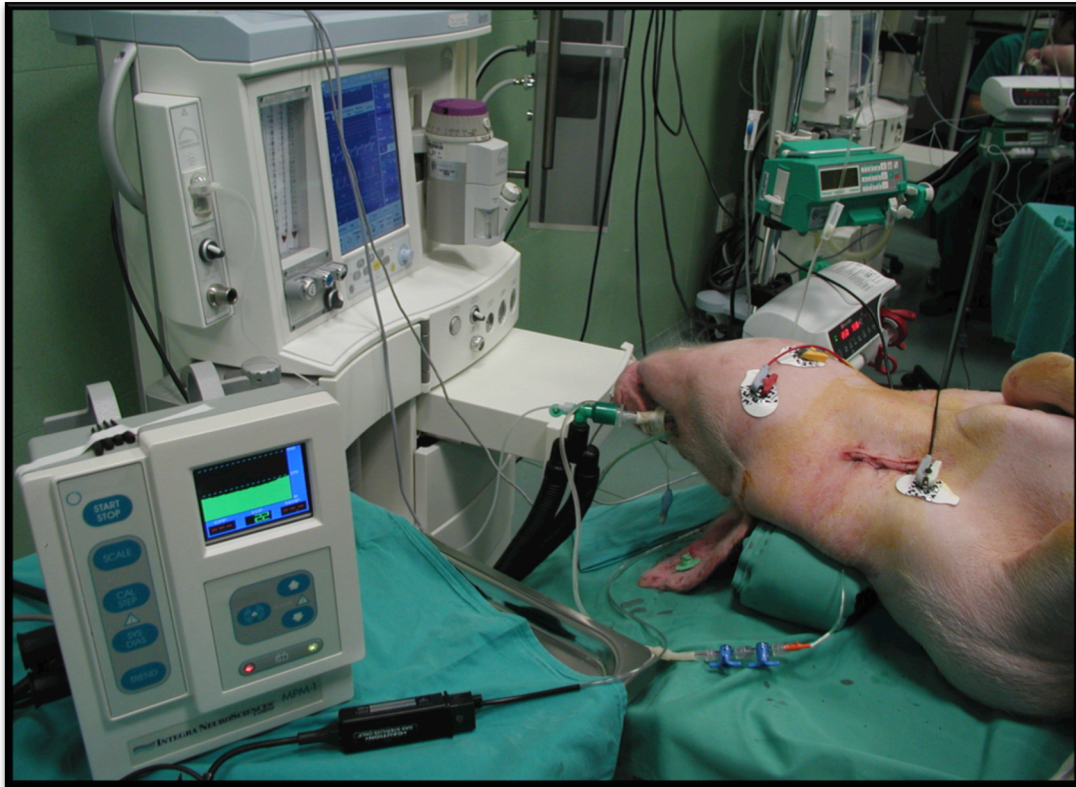


Fig. 39 La imagen muestra el monitor Camino utilizado para la medición de la presión intracraneal(PIC).

Inicialmente se esperaron 10 minutos hasta la normalización de los valores tras la introducción del catéter. Se recogieron las mediciones de la presión intracraneal de forma periódica antes y después de la resección, a las 3 horas, 6 horas, 12 horas y 24 horas.

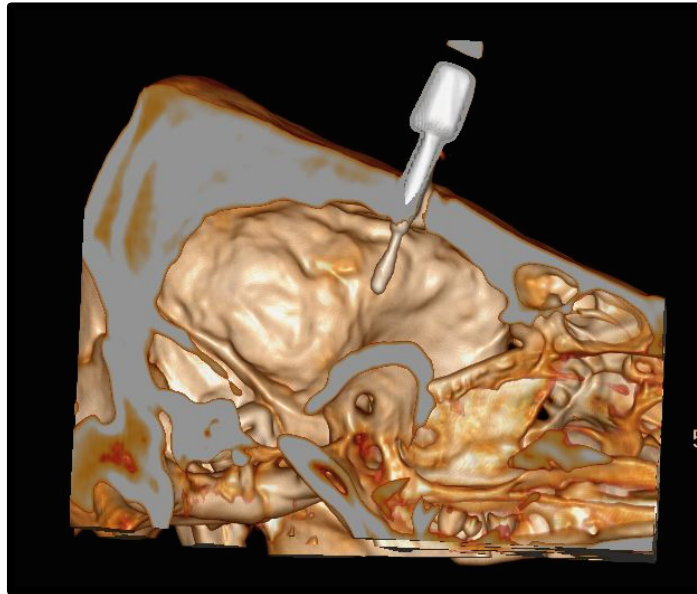


Fig. 40 Reconstrucción realizada con TAC en la que se observa el catéter de PIC bien posicionado.

Antes y después de la cirugía se realiza una TAC craneal para valorar la posición del catéter de presión intracraneal y la presencia de signos de edema cerebral. (Fig. 40)

Los aumentos de la presión intracraneal con valores por encima de 20 mm Hg se trataron de forma consensuada con anestesiología, mediante el empleo de hiperventilación, suero salino hipertónico o bolos de manitol(202).

5.1.6.- Estudio histológico y evaluación de la proliferación celular

El procesamiento histológico de las muestras fue el habitual de un laboratorio general de histología. Los pasos básicos de este procedimiento son:

1. Fijación en solución de formalina tamponada al 10% durante 18-24 horas.
2. Procesamiento de las muestras (deshidratación, aclaración e infiltración del tejido en parafina) mediante procesador automático.
3. Inclusión de las muestras en bloques de parafina.
4. Realización de cortes histológicos de 5 micras de espesor con microtomo de rotación.
5. Tinciones histológicas.

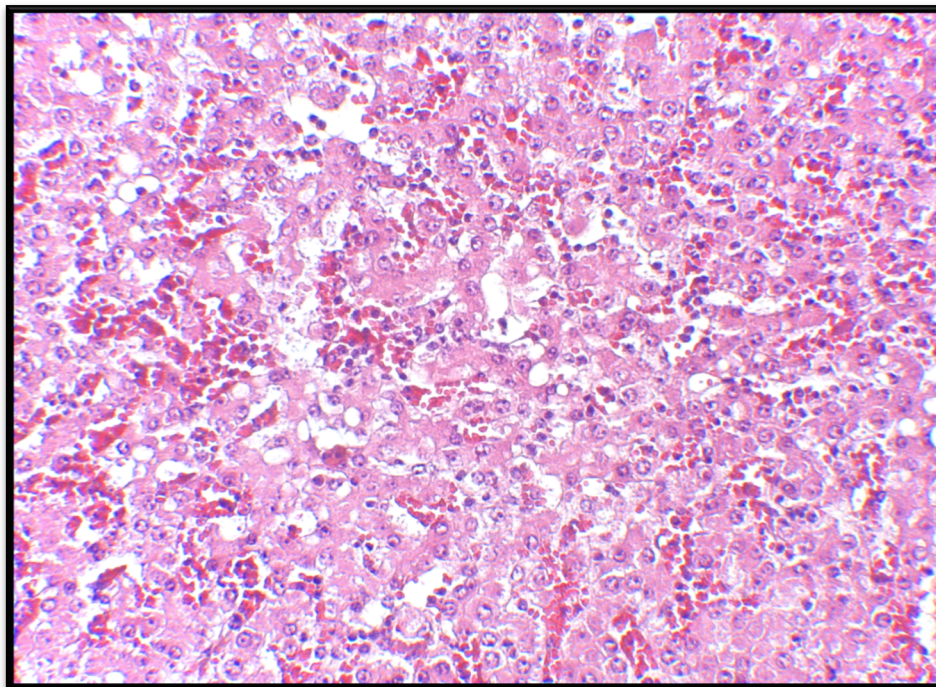


Fig. 41 Muestra teñida con hematoxilina eosina mostrando la congestión sinusoidal.

Todas las muestras fueron estudiadas en cortes histológicos teñidos con hematoxilina-eosina y tricrómico de Masson, por dos observadores en al menos dos ocasiones distintas. (Fig. 41)

Para la evaluación del daño histológico se elaboró un score a partir de la suma de ocho variables diferentes que fueron valoradas por los dos observadores (Tabla 1).

Estas variables se puntuaron según se indica en la siguiente tabla:

	Sin daño	Bajo	Moderado	Severo
Congestión	0	1	2	3
Hemorragia	0	1	2	3
Edema periportal	0	1	2	3
Edema septal	0	1	2	3
Desprendimiento endotelial	0	1	2	3
Necrosis	0	1	2	3
Apoptosis	0	1	2	3

Tabla 1 Las variables histológicas que se evaluaron y la puntuación posible.

En el score final se estableció que algunas variables consideradas como propias de un daño más grave tuvieran un valor doble: hemorragia, desprendimiento endotelial, necrosis y apoptosis. (Fig. 42)

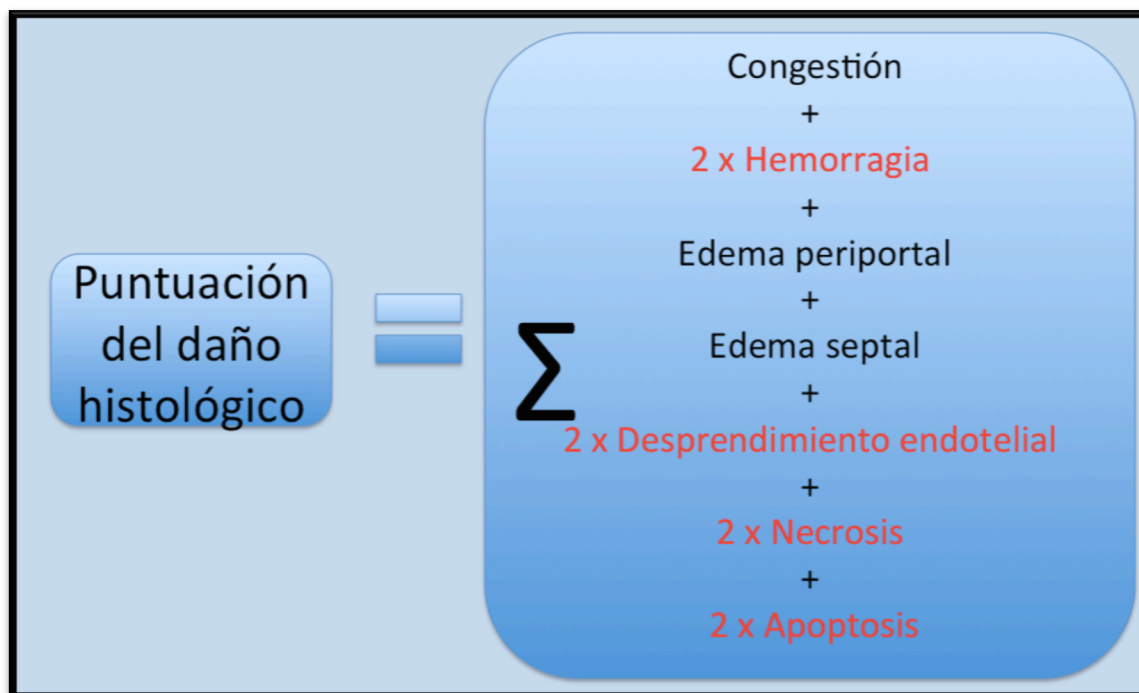


Fig. 42 Esquema que muestra cómo se calculó el daño histológico.

Se realizó además estudio inmunohistoquímico de Ki-67, anticuerpo monoclonal de conejo (IgG) prediluido que se une al extremo C-terminal del antígeno Ki-67 (Clon 30-9, Ventana, Tucson, AZ, USA) a una concentración de 2 microgramos/ml. Los cortes de tejido fueron teñidos en el teñidor automatico Benchmark ULTRA de Ventana, utilizando el kit de detección Optiview DAB (Ventana). (Fig. 43)

El anticuerpo Ki-67 se utilizó para evaluar la actividad proliferativa de los tejidos encontrándose en las células en proliferación una tinción nuclear positiva. El clon 30-9 se une al extremo C-terminal del antígeno nuclear Ki-67, proteína que forma parte de la matriz nuclear, que se expresa en todas las fases activas del ciclo celular (fases G1, S, G2 y M) y está ausente únicamente en la fase G0 (células en reposo) . El antígeno se degrada rápidamente conforme la célula entra en su estado no proliferativo y no se detecta en los procesos de reparación del DNA; es muy sensible a

la acción de las proteasas y tiene una vida media muy corta (menos de 1 hora). Es decir, la presencia de antígeno Ki-67 está estrictamente asociado al ciclo celular y confinado al núcleo, lo que sugiere un papel importante en el mantenimiento y/o regulación del ciclo celular(203, 204).

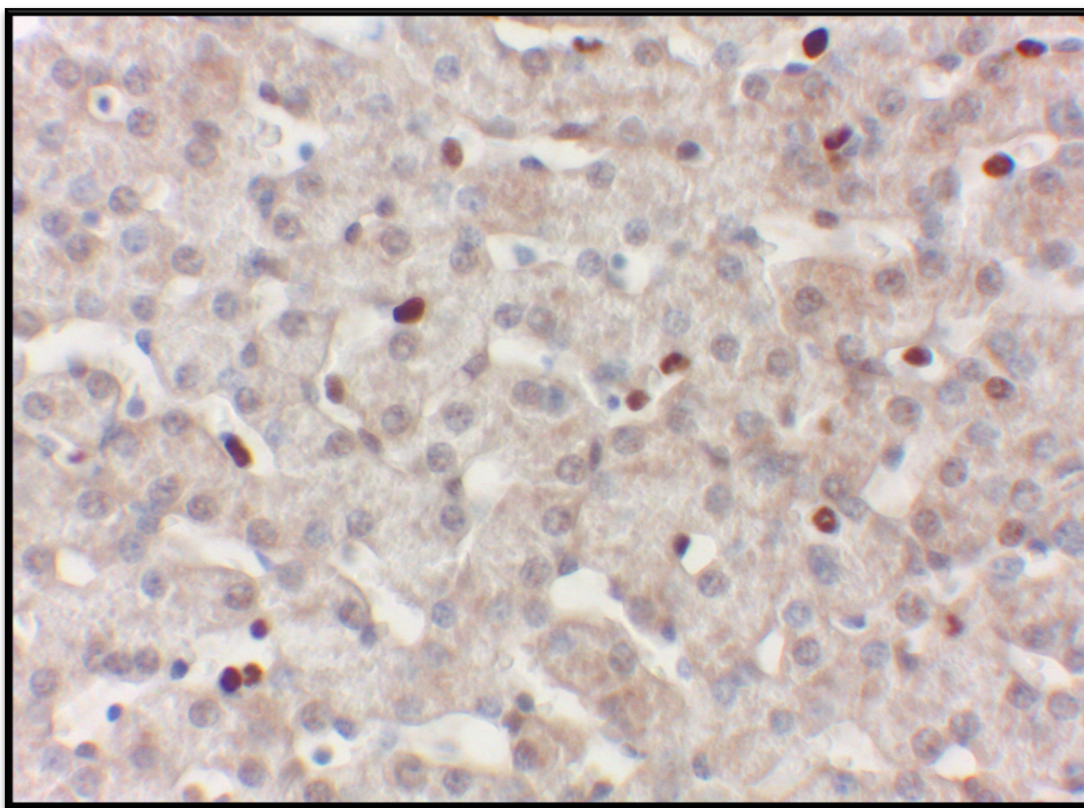


Fig. 43 Muestra para el estudio inmunohistoquímico Ki 67.

Para el estudio de la proliferación celular de los hepatocitos se valora el porcentaje de células con núcleos teñidos en la totalidad del parénquima, considerando positivas las células con tinción nuclear clara, aunque sin hacer distinción en cuanto al grado de positividad.

5.2.- Ámbito

Los experimentos del estudio correspondiente a “hepatectomía secuencial” se desarrollaron en los quirófanos de Cirugía Experimental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM). (Fig. 44)



Fig. 44 Imagen del quirófano de cirugía experimental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Los experimentos correspondiente al estudio de “hepatectomía hiperextendida” y “hepatectomía extendida”, se realizaron en el Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón (CCMIJU). (Figs. 45 y 46)



Fig. 45 Imagen del quirófano del Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón.



Fig. 46 Quirófano de radiología intervencionista del CCMIJU.

Los protocolos quirúrgicos y anestésico fueron aprobados por los comités de ética de ambos centros.

5.3.- Periodo de estudio

Los experimentos incluidos en este análisis fueron realizados entre marzo 2011 y enero 2014.

5.4.-Modelos experimentales

5.4.1.- Modelo de hepatectomía secuencial

Se realizó un estudio descriptivo experimental prospectivo agudo sobre un modelo porcino.

En este estudio se estudiaron 11 animales minipigs de un peso medio de 39.15kg (22-50kg).

5.4.1.1.- Diseño del estudio

Los experimentos consistieron en la realización de segmentectomías hepáticas sucesivas, de izquierda a derecha(205). (Figs. 47 y48)

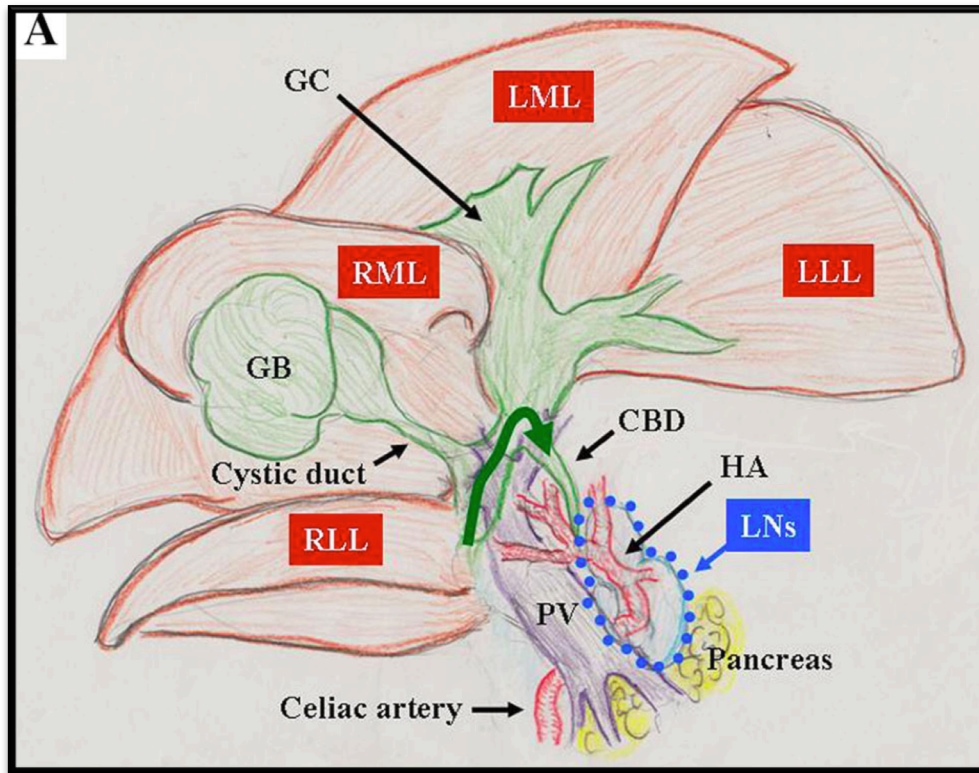


Fig. 47 Imagen mostrando la anatomía del hígado porcino. (lóbulo lateral derecho (RLL), lóbulo medial derecho (RML), lóbulo medial izquierdo (LML), lóbulo lateral izquierdo (LLL)) (206).

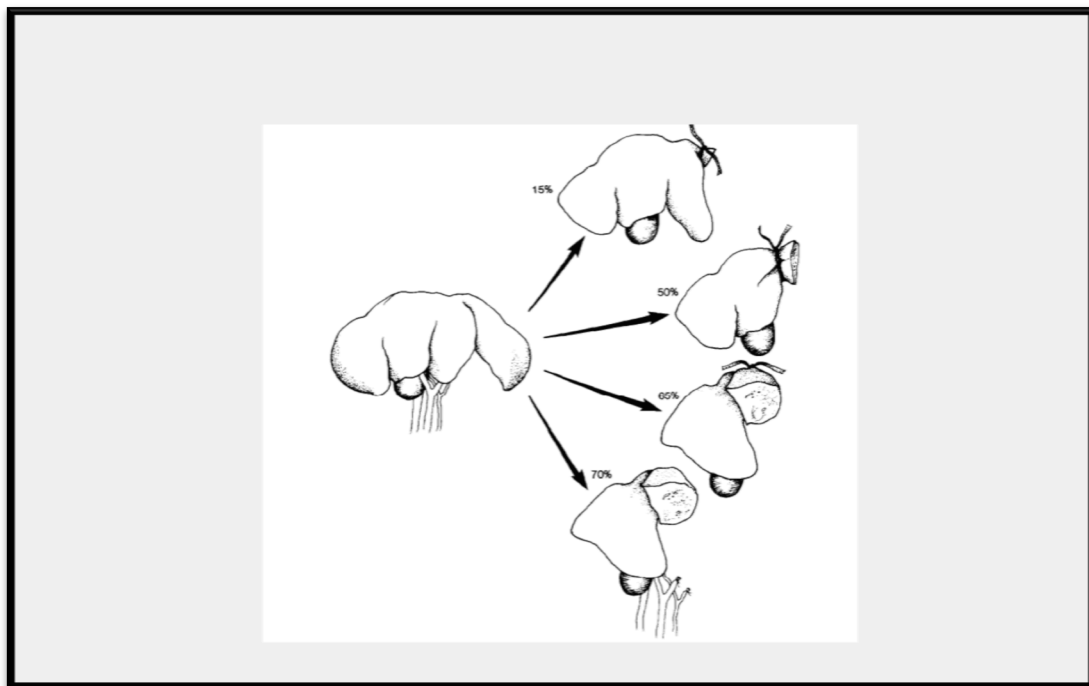


Fig. 48 Esquema de la segmentectomía secuencial (205).

Después de cada segmentectomía se realizó la medición de flujo portal y arterial hepático, presión portal y en vena suprahepática y se tomó una biopsia del parénquima remanente.

Una vez completada la resección de los cuatro segmentos se tomó nueva muestra histológica del hígado remanente, se registraron los parámetros hemodinámicos y se sacrificó al animal.

5.4.1.2.- Protocolo quirúrgico y anestésico

Los animales fueron anestesiados con fentanilo 3 µg/kg, propofol 2-4 mg/kg y atracurio 0'6mg/kg .

En la vena yugular se introdujo un catéter de acceso venoso de dos lúmenes para medir la presión venosa central y para la administración de fluidos.

La monitorización hemodinámica hepática se realizó mediante un catéter de Swan-Ganz introducido en la vena suprahepática para medir la presión y un catéter venoso introducido en la vena porta para medir la presión en dicha vena y el gradiente de presión portosistémico calculado como la diferencia entre ambas mediciones.

El acceso a la cavidad abdominal se consiguió a través de una laparotomía en "J". Se procedió a la movilización hepática y a la disección del pedículo, arteria hepática y vena porta, para poder aplicar posteriormente las sondas del medidor de flujo.

Al inicio de la cirugía se registró la presión de la vena suprahepática (PVSH), vena porta (PP), los flujos de la arteria (FA) hepática y de la vena porta (FP), presión arterial sistólica(PAS), diastólica (PAD), media (PAM) y el gasto cardíaco (GC).

La PA y el GC se midieron en la arteria femoral usando para ello un monitor PICCO®

monitor (Pulsion Medical Systems AG, Munich, Germany).

El flujo de la vena porta y de la arteria hepática se midió con un medidor de flujo (Medi-Stim® AS, Oslo, Norway)).

Una vez monitorizado el animal y registrados los valores basales se procedió a la resección segmento a segmento de izquierda a derecha hasta completar la resección del 80% del parénquima hepático.

Cinco minutos después de cada segmentectomía se repitieron las mediciones hemodinámicas y se obtuvo una biopsia del hígado remanente. El segmento resecado fue pesado para calcular posteriormente el porcentaje de hígado remanente y el peso del hígado completo.

Una vez completada la resección del último segmento, y registrados los datos hemodinámicos, el animal se sacrificó.

El estudio histológico se realizó con tinciones de Tricrómico de Masson y hematoxilina eosina.

5.4.1.3.- Análisis de los datos

Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS versión 20.0 para Mac. Las variables fueron estudiadas con el test de Kolmogorov-Smirnov. Los datos hemodinámicos al principio de la cirugía y después de completar la hepatectomía, fueron analizados en función de medias que fueron comparadas con el t-test para datos pareados.

5.4.2.- Modelo de hepatectomía hiperextendida

Es un estudio experimental prospectivo de supervivencia de 24 horas.

En este modelo se emplearon 20 cerdos minipigs hembra de entre 28 y 60kg.

5.4.2.1.- Diseño del estudio

La investigación se realizó en dos grupos de estudio: control y preconditionamiento.

1. Grupo control: 10 animales fueron anestesiados con Propofol bajo el protocolo anestésico. Una vez anestesiados se colocó un sensor de medición de presión intracraneal (PIC) realizando la medición basal. Posteriormente se trasladó a cada animal a la sala de radiodiagnóstico para la realización de una TAC. Una vez de regreso en el quirófano, se procedió a la canulación de vías y toma de muestras y mediciones previa a la resección. A continuación se procedió a la resección del 90% del parénquima hepático y al control hemostático. Pasados 10 minutos y comprobada la estabilidad hemodinámica del animal, se repitieron las mediciones y toma de muestras. Se realizó el cierre de la laparotomía en dos planos y se trasladó al animal a la sala de radiodiagnóstico para realización de nueva TAC. (Ver Anexo 10.15.2) Completados los estudios, el animal quedó en observación con soporte respiratorio invasivo hasta la mañana siguiente. Durante la observación se monitorizó la PIC de manera horaria. A la mañana siguiente se tomaron muestras sanguíneas, se repitió la monitorización hemodinámica y medición del PDR y se sacrificó a los animales. (Ver Anexo 10.15.3)

2. Grupo de Precondicionamiento replicativo: En este grupo, 24h antes de la cirugía, los animales fueron anestesiados y trasladados a la sala de radiodiagnóstico para la realización de TAC. Posteriormente en la sala de Radiología intervencionista, se procedió a la canulación portal con medición de presión portal, medición de PDR y toma de muestras sanguíneas. A través del catéter portal se llevó a cabo la embolización portal del 90% del parénquima con control radiológico. Una vez completada la embolización, el animal se despertó y pasó al cubículo de observación con acceso a líquidos, hasta el día después. Veinticuatro horas después se procedió según lo descrito en el grupo control.

Los datos hemodinámicos, funcionales e histológicos de ambos grupos, fueron comparados para evaluar la eficacia de la embolización portal.

5.4.2.2.- Protocolo para la toma de muestras y mediciones

Después de la inducción anestésica y después de la resección hepática se procedió a la toma de muestras y mediciones.

En el grupo de tratamiento, el día anterior a la cirugía se tomaron 1.-muestras sanguínea periférica para determinación de perfil hepático, coagulación y hemograma 2.- medición de PDR 3.- medición de presión portal 4.- realización de TAC preembolización.

En ambos grupos, el día después de la cirugía se sacaron muestras sanguíneas para determinación de perfil hepático, coagulación y hemograma, y se midió el PDR.

a) Muestras sanguíneas:

- Muestras periféricas para bioquímica hepática, coagulación y hemograma.
- Sangre portal.
- Sangre suprahepática.
- Sangre arterial.

b) Biopsias:

Antes y después de la resección se procedió a tomar una biopsia en cuña del hígado remanente, para estudio de anatomía patológica.

Durante la necropsia o el sacrificio, se obtuvo una biopsia del hígado remanente.

c) Mediciones:

- De función hepática: Antes y después de la resección se procedió a determinar el PDR con el monitor de PICCO2.
- Hemodinámicas: A través del catéter en la vena porta se realizó la determinación de la presión portal. Con las sondas del Flowmeter se midieron el flujo portal y el arterial. Con el catéter de PICCO se realizó la determinación del gasto cardíaco. El swanz ganz introducido en la vena cava inferior se utilizó para medir la presión en vena suprahepática. A través de la vía central introducida en la vena yugular, se monitorizó la PVC.

5.4.2.3.- Protocolo de anestesia

Los animales son estabulados 24 horas antes de la cirugía y 3 horas antes del inicio de la misma se les coloca un parche de fentanilo para su absorción percutánea durante 24 horas.

En todos los casos se premedicó a los cerdos en el animalario con ketamina intramuscular a 15 mg/kg de peso. Una vez conseguida una sedación adecuada se traslada al animal al quirófano, se registra el peso y la longitud, se coloca una manta térmica para evitar la hipotermia, se canaliza una vía periférica del calibre 20-22 G en la oreja y se pre oxigena con oxígeno al 100%.

Se induce una anestesia general con fentanilo (3 mcg/kg), propofol (2-4 mg/kg) y atracurio (0.6 mg/kg). Posteriormente se intuba y se coloca sonda nasogástrica para facilitar el procedimiento quirúrgico. El tubo se conecta a un respirador Dräger modelo SA1 y se realiza ventilación controlada por volumen con volumen corriente de 6-10 ml/kg , 10-14 respiraciones por minuto, relación inspiración: espiración de 1:2, PEEP 5 y con FiO₂ de 0.5-0.6. Se mantiene con perfusión continua de remifentanilo (0.05-0.3 mcg/kg/min) y atracurio (0.3-0.6 mg/kg/h), y se realiza el mantenimiento anestésico.

La fluidoterapia se realiza con una perfusión de 6-8 ml/kg/h de cristaloides. Se añade un coloide, hidroxietil almidón (Voluven®), si es necesario para mantener la estabilidad hemodinámica. Si se producen hipotensiones (PAM < 60) que no se corrigen con fluidoterapia se añaden bolos de fármacos vasoactivos, efedrina 5 mg o fenilefrina 0.1 mg, para mantener PAM igual o mayor a 60 mmHg.

La monitorización inicial consiste en electrocardiograma (ECG) de una derivación, pulsioximetría, capnografía, FiO₂. Una vez anestesiado el animal se canaliza una arteria femoral con cateter de Picco (de forma percutánea guiada por ecógrafo o por disección abierta) y mediante monitor Picco2 se miden los parámetros hemodinámicos.

Se canaliza una vena yugular interna con catéter bilumen (percutánea o disección) y se mide presión venosa central (PVC). Se canaliza una vena femoral con introductor 7F (percutánea o disección) y se introduce un catéter de Swann-Ganz que se avanza hasta la desembocadura de las venas suprahepáticas en la vena cava inferior bajo control directo por palpación por parte del equipo quirúrgico para medir la presión suprahepática.

5.4.2.4.- Protocolo quirúrgico

a) Precondicionamiento

El día de la embolización portal, se realizará una incisión media por encima del receso urinario de unos 15 cm. Se procederá a canular una vena yeyunal y colocar un catéter introductor para acceder a la vena porta.

A través de dicho catéter se procede a la embolización portal del parénquima a resecar con partículas de gelfoam.

Una vez completada la embolización se realiza el cierre de la laparotomía y se despierta al animal.

b) Resección

- Laparotomía en J. (Fig. 49)
- Movilización hepática seccionando el ligamento falciforme y el triangular izquierdo así como el ligamento de fijación retrohepático.
- Disección de la vena porta en introducción de un catéter de vía central a través de una vena gastroduodenal que queda fijado durante la cirugía para la medición de la presión portal conectado a un sistema de presión.
- Disección de la arteria hepática y aislamiento con un vessel loop para facilitar su identificación durante la cirugía.
- Medición de parámetros hemodinámicos, PDR y toma de biopsias y muestras sanguíneas. (Ver Anexo 11.15.1)
- Resección en bloque de LLI, LMI, LMD previa colocación de un torniquete alrededor del parénquima que se fija con puntos sueltos de prolene del 1.

Sutura de hemostasia con dos hebras de prolene del 0, apoyadas sobre la cinta del torniquete.

- Revisión de la hemostasia y lavado.
- Medición de parámetros hemodinámicos, PDR y toma de biopsias y muestras sanguíneas.
- Retirada del catéter portal.
- Cierre de la laparotomía en dos planos con sutura irreabsorbible.

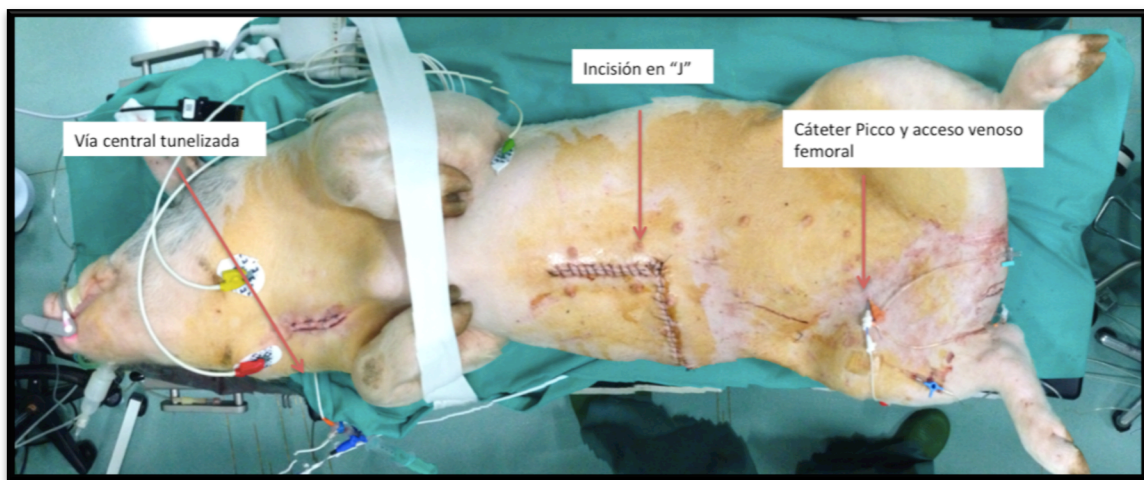


Fig. 49 Imagen del cerdo al final de la cirugía.

5.4.2.5.- Protocolo de medición de la presión intracraneal

La PIC se midió como se detalla en el apartado 5.1.5. Registrándose los datos de presión antes y después de la resección, a las 3, 6, 12 y 24 horas.

5.4.2.6.- Análisis estadístico

Para el tratamiento estadístico de los datos se utilizó el programa IBM® SPSS® Statistics 20.0 versión para Mac. Los datos se muestran en el texto como media \pm la desviación estándar.

Las medianas de las variables cuantitativas fueron comparadas mediante la prueba de Mann Whitney y las cualitativas mediante la prueba de chi-cuadrado. Para el estudio de correlación entre las variables cuantitativas se utilizó el Índice Rho de Spearman.

Para el estudio de especificidad y sensibilidad se utilizaron variables dicotómicas en tablas de contingencia.

En el análisis de los resultados del trabajo se consideró como estadísticamente significativo un valor de la $p < 0.05$.

5.4.3.- Modelo de hepatectomía extendida

Este estudio consta de los mismos grupos de tratamiento y control que en el estudio anterior. En cada grupo se incluyeron 5 animales.(Fig. 50)



Fig. 50 Imagen de uno de los cerdos minipig reclutados en el estudio.

A diferencia del estudio anterior, en este modelo la resección hepática comprende el 70% del parénquima nativo.

El resto del diseño y metodología coincide con el estudio de hepatectomía hiperextendida. El análisis estadístico de los datos se realizó de la misma manera que en el estudio anterior, según se describe en el apartado 5.4.2.6.

5.5.- Personal implicado

El grupo de investigadores que participaron en los experimentos está constituido por anestesiistas, cirujanos generales, neurocirujanos, especialista en anatomía patológica, un hepatólogo y una bióloga.

Todo el equipo investigador forma parte de un grupo de investigación consolidado y pertenece al Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

6.- Resultados.

6.1.-Características generales de los grupos y hemodinámica sistémica

6.1.1.-Modelo de hepatectomía secuencial

Con este modelo tres de los 11 animales que se emplearon en el estudio murieron durante el procedimiento. Dos de ellos por hemorragia y uno por embolismo gaseoso. Los otros ocho animales fueron sacrificados al final de la cirugía.

El peso medio de los animales fue de 39.15kg(con un rango entre 22-50kg).

Durante la cirugía no encontramos un descenso estadísticamente significativo en la presión arterial sistólica (PAS) siendo al inicio de la cirugía 116.50 ± 18.88 mm de Hg y al final de la resección 98.13 ± 13.25 mm de Hg ($p = 0.07$). Sin embargo el ritmo cardíaco sí que se vio aumentado a lo largo de la cirugía pasando de 100.66 ± 20.27 lpm a 120.00 ± 17.63 ($p < 0.01$) al final de la cirugía. (Ver tabla en anexo 11.1).

6.1.2.-Modelo de hepatectomía hiperextendida

En este modelo se incluyeron 20 animales para el análisis, diez en el grupo control y diez en el grupo de tratamiento. El peso medio de los animales fue de 42kg (28-60kg). En todos ellos se completó la cirugía con éxito y estabilidad hemodinámica suficiente para iniciar el periodo de observación postoperatorio. Uno de los animales murió a las siete horas de la cirugía, 4 murieron por la noche y 15 sobrevivieron 24h. De los que murieron por la noche, uno murió a causa de un embolismo cardíaco, en los otros 4 no se objetivó ninguna causa en la autopsia.

6.1.2.1-Datos basales

Los datos hemodinámicos basales de temperatura, gasto cardíaco (GC), índice de función cardíaca (CFI), volumen global diastólico indexado (GEDÍ), agua extravascular pulmonar indexada (ELWI), permeabilidad vascular pulmonar indexada (PVPI), presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), presión arterial media (PAM), frecuencia cardíaca (FC), volumen sistólico indexado (IVS), variación del volumen sistólico (VVS), velocidad de aumento de la presión arterial (Dpmax) y resistencias vasculares sistémicas (RVS) se midieron al inicio de la cirugía y están descritos en una tabla del anexo 10.2. No se evidenció diferencia significativa al realizar la prueba de Mann Whitney para comparar las medianas de ambos grupos.

6.1.2.2.-Datos post-resección

En el grupo de tratamiento se observa que después de la cirugía la función cardíaca medida con el CFI 7.84 ± 1.03 l/min vs 5.30 ± 1.86 l/min ($p=0.05$), y el IVS 20.11 ± 9.44 ml/m² vs 36.13 ± 14.59 ml/m² ($p=0.02$), es mejor que en el grupo control. A esto hay que asociar que la PAS es mejor mantenida en el grupo de tratamiento 119.00 ± 8.13 mm de Hg vs 97.20 ± 20.21 mm de Hg ($p<0.01$), con una menor taquicardia que el grupo control.

No se objetivaron diferencias entre ambos grupos en cuanto al agua pulmonar medida con el ELWI y la PVPI.

6.1.2.3.-Datos hemodinámicos a las 24 horas

A las 24h de la resección el grupo de preconditionamiento presenta una temperatura mayor que el control $40.57 \pm 0.65^\circ$ vs $36.62 \pm 2.20^\circ$ ($p=0.04$).

Además, los animales del grupo de acondicionamiento presentaron mayor frecuencia cardíaca, 182.25 lpm vs 129.29 lpm ($p<0.01$), y mayor IVS, 17.00 ± 5.29 ml/m² vs 32.83 ± 9.70 ml/m² ($p=0.02$) a pesar de que no hubo diferencias en cuanto a GC, GEDI ni CFI. La TAS, TAD y TAM fue comparable en los animales de los dos grupos de estudio.

Tampoco observamos ninguna diferencia entre ambos grupos en cuanto al agua pulmonar medida con el ELWI y el PVPI. (Ver tabla en anexo 11.2).

6.1.3.-Modelo de Hepatectomía Extendida

En este estudio se incluyeron 10 animales, 5 en el grupo de tratamiento y 5 en el grupo control. El peso medio de los animales fue de 45kg (40-49kg).

En todos ellos se completó la cirugía con éxito y estabilidad hemodinámica suficiente para iniciar el periodo de observación postoperatorio. Todos los animales llegaron vivos a las 24 horas menos uno del grupo de tratamiento, que murió por la noche debido a embolismo cardíaco.

6.1.3.1.-Datos hemodinámicos basales

El análisis de los datos de función cardíaca, agua pulmonar, presión arterial y temperatura, no evidenció diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias de los valores en ambos grupos mediante la prueba U de Mann Whitney.

6.1.3.2.-Datos hemodinámicos post-resección

Al comparar el estado hemodinámico de ambos grupos después de la resección no se encontraron diferencias estadísticamente significativa en cuanto a temperatura corporal, presión arterial sistémica, gasto cardíaco, precarga, postcarga, contractilidad cardíaca y agua pulmonar.

El grupo control presentó sin embargo, mayor frecuencia cardíaca que el grupo de tratamiento 95.20 ± 12.98 lpm vs 67.00 ± 15.95 lpm ($p=0.02$) .

6.1.3.3.-Datos hemodinámicos a las 24 horas

Antes del sacrificio se repitió la medida de datos hemodinámicos. No hemos encontrado ninguna diferencia en cuanto a temperatura, gasto cardíaco, contractilidad cardíaca, presión arterial ni agua pulmonar entre el grupo control y el grupo sometido a “Precondicionamiento regenerativo”. (Ver tabla en anexo 11.3).

6.2.-Datos de la hemodinámica hepática

6.2.1.-Modelo de hepatectomía secuencial

El análisis de los datos hemodinámicos se hizo comparando las medias de los valores antes y después de la cirugía mediante la t de student para muestras relacionadas.

Durante la cirugía se observó un aumento progresivo de la presión portal desde 8.50 ± 2.00 mm de Hg hasta 12.00 ± 3.46 mm de Hg al final de la cirugía ($p=0.01$). Este aumento en la presión portal se vio acompañado por un aumento en el gradiente de presión portosistémico desde 1.87 ± 1.88 mm de Hg hasta 6.62 ± 3.58 mm de Hg ($p<0.01$).

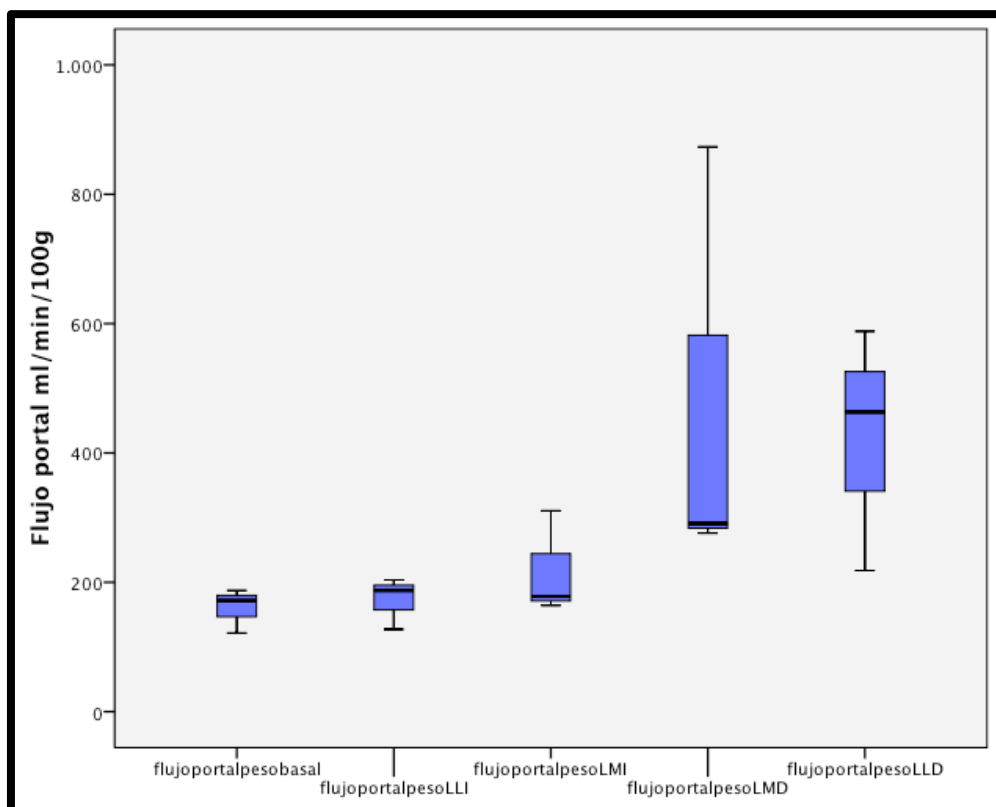


Fig. 51 Gráfica que muestra la evolución del flujo portal calculado por 100g de hígado remanente. (lóbulo lateral izquierdo (LLI), lóbulo medial izquierdo (LMI), lóbulo medial derecho (LMD), lóbulo lateral derecho (LLD). flujo portal basal por peso (Flujo PBp), flujo portal por peso (FPP)).

Paralelamente se objetivó un descenso en el valor absoluto de flujo hepático desde 951.25 ± 397.40 mm de Hg hasta 626.25 ± 435.65 mm de Hg ($p=0.03$). Sin embargo, al calcular el flujo portal proporcional a 100g de peso de parénquima remanente, este aumenta a lo largo de la cirugía hasta tres veces su valor inicial, desde 120.93 ± 54.39 mL/min hasta 379.08 ± 178.34 mL/min ($p<0.01$). (Fig. 51)

En cuanto al flujo arterial, observamos un descenso en valores absolutos siendo de 175.75 ± 40.43 mL/min al inicio de la cirugía y de 50.63 ± 29.50 mL/min ($p<0.01$) después de la resección. (Fig. 52)

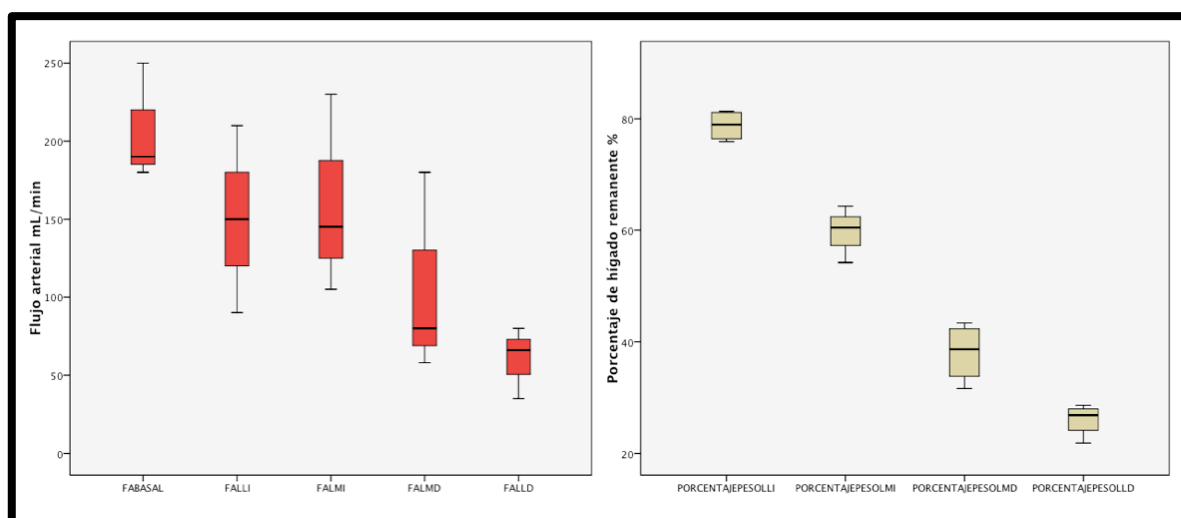


Fig. 52 Gráficas que muestran el descenso del flujo arterial según disminuye el porcentaje de hígado remanente.(lóbulo lateral izquierdo (LLI), lóbulo medial izquierdo (LMI), lóbulo medial derecho (LMD), lóbulo lateral derecho (LLD)).

En este caso al calcular el flujo arterial en función de 100g de peso no se evidenciaron diferencias significativas presentando 22.46 ± 5.36 mL/min al inicio de la intervención y 38.81 ± 24.71 mL/min ($p=0.08$) al final.

El flujo hepático total (FHT) disminuye a lo largo de la cirugía. Antes de la resección el FHT es 1127 ± 432.20 mL/min y al concluir las segmentectomías es de

676.87±449.70mL/min (p=0.01). El porcentaje del FHT que depende del FP aumenta de forma significativa con las segmentectomías desde el 83.07±4.79% hasta el 91.02±5.55% (p=0.01). El porcentaje del FHT dependiente del FA tiene un comportamiento inverso disminuyendo a lo largo de la cirugía desde el 16.92±4.79 hasta el 8.97±5.55% (p=0.01).

6.2.2.-Modelo de hepatectomía hiperextendida

6.2.2.1.- Datos hemodinámica hepática basales

En el grupo de animales en el que se hizo embolización portal, la presión portal (PP) media antes de la embolización era 8.67±2.06 mm de Hg y después de la embolización de 14.22± 2.94 mm de Hg.

El día de la cirugía el grupo control tenía una PP de 9.40±4.00 mm de Hg menor que el grupo de tratamiento en el que era de 11.40±4.64 mm de Hg (p=0.20) sin llegar a tener esa diferencia significación estadística. (Fig. 53)

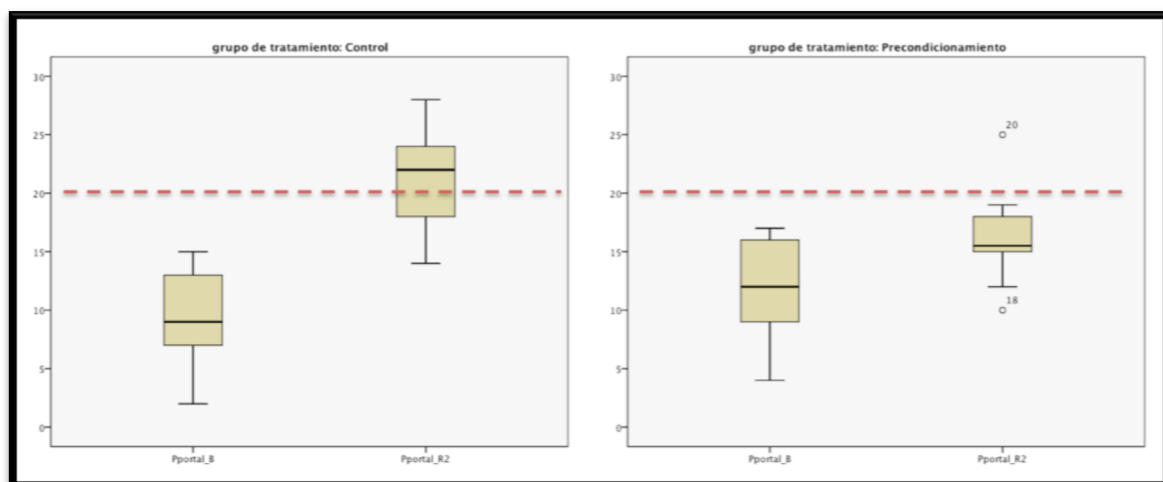


Fig. 53 Gráficos de cajas mostrando la presión portal antes (B) y después (R2) de la resección en ambos grupos.

El flujo portal (FP) en el grupo control era de 640 ± 189.19 mL/min frente al grupo de “Precondicionamiento regenerativo” que tenía un flujo de 432.50 ± 235.83 mL/min ($p=0.08$) sin alcanzar esta diferencia significación estadística.

Tampoco hubo diferencias significativas en el flujo arterial (FA) 334.50 ± 231.13 mL/min frente a 363.40 ± 177.62 mL/min ($p=0.44$) ni en cuanto al flujo hepático total (FHT) 975.30 ± 214.10 mL/min y 795.90 ± 388.96 mL/min ($p=0.21$) en el grupo de preconditionamiento.

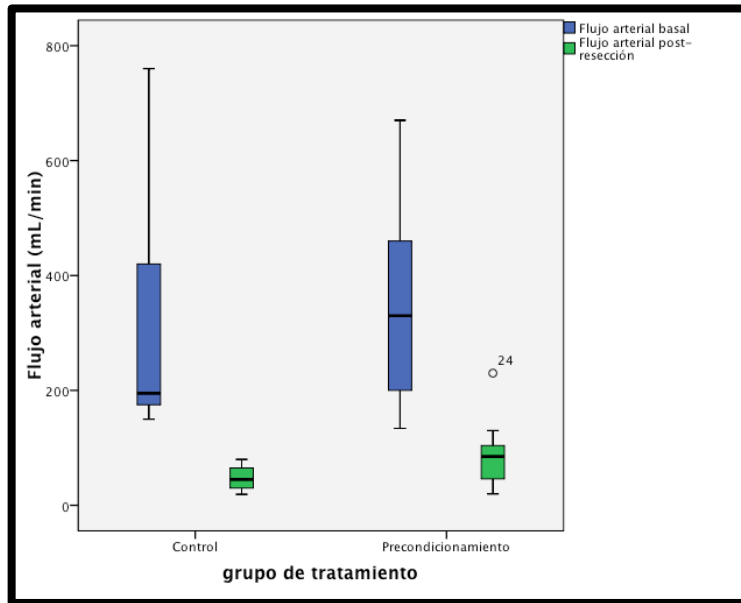
Al calcular el flujo arterial (FA100g) y portal (FP100g) por 100g de peso, tampoco encontramos diferencias significativas entre los grupos. En cuanto a los índices de pulsatilidad portal (PIp) y arterial (PIa) al inicio de la cirugía, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas.

El porcentaje del FHT que corresponde al FA, fue mayor en el grupo de preconditionamiento 47.56 ± 10.54 mL/min vs 32.71 ± 17.36 mL/min ($p=0.03$).

6.2.2.2.-Datos de hemodinámica hepática después de la resección

Inmediatamente después de la resección vemos cómo no hay diferencias entre ambos grupos en cuanto a flujo portal ni flujo hepático total.

Sin embargo, en el grupo de preconditionamiento, el flujo arterial está mejor preservado 89.90 ± 60.38 mL/min que en el grupo control 46.70 ± 20.00 mL/min ($p=0.04$). (Fig. 54)



p 0.04

Fig. 54 Gráfica mostrando la evolución del flujo arterial en ambos grupos.

El flujo arterial/100g también es mayor en el grupo de animales en que se realizó “Precondicionamiento regenerativo” pero, en este caso, la diferencia no alcanza significación estadística. (Fig. 55)

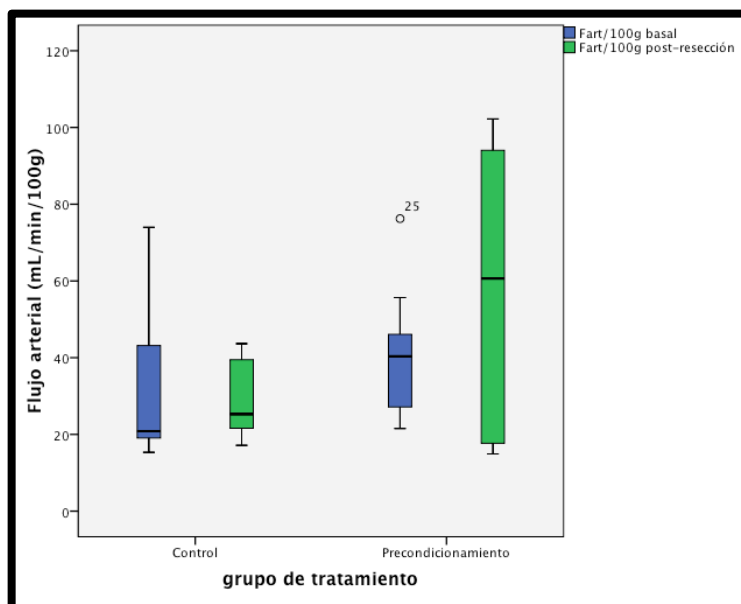


Fig. 55 Gráfica que muestra la evolución el flujo arterial por 100 gramos en ambos grupos.

La presión portal aumenta en el grupo control con una presión media de 20.90 ± 4.50 mientras que en el grupo de preconditionamiento se mantiene en 16.10 ± 4.06 ($p=0.05$). (Figs. 53, 56 y 57)

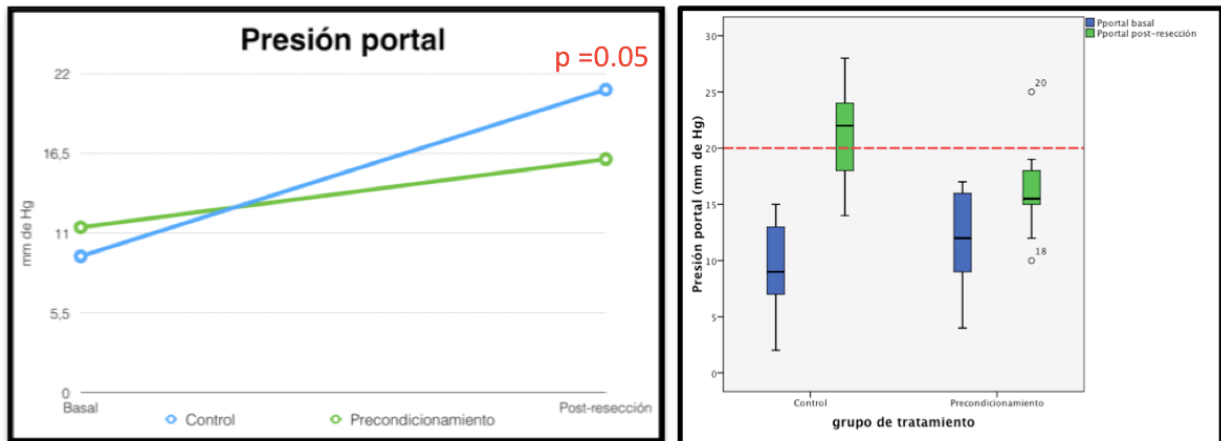


Fig. 56 Gráficos que muestran la evolución de la presión portal en ambos grupos.

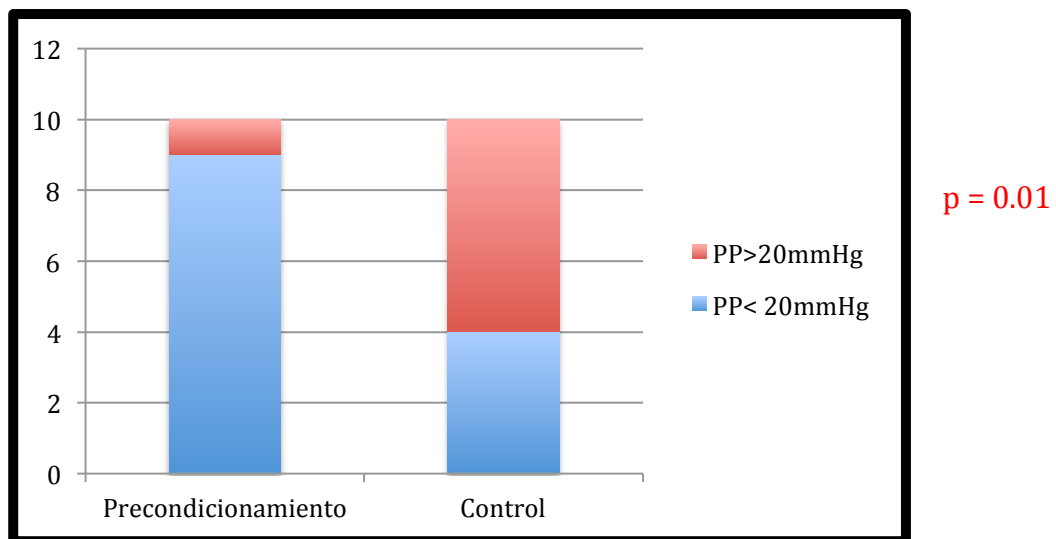


Fig. 57 Diagrama de barras que muestra como la mayoría de animales del grupo control tuvieron una presión portal > 20 mm de Hg mientras que en el grupo de tratamiento solo uno.

En el grupo de tratamiento, sólo un animal tiene una PP mayor de 20mmHg frente a 6 animales en el grupo control (chi-cuadrado $p=0.01$).

No se demostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en cuanto al gradiente portosistémico (GDPS) ni al PIa. En cuanto al PIp, si se observó que en el grupo control era menor, 0.47 ± 0.54 frente a 0.80 ± 0.63 ($p = 0.03$), que en el grupo de tratamiento.

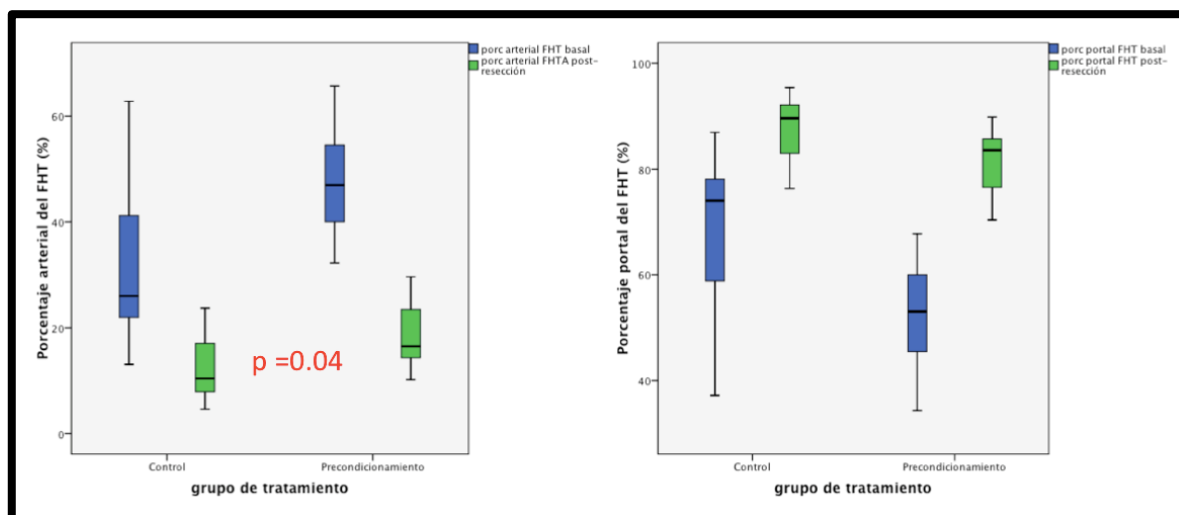


Fig. 58 Gráficas mostrando la evolución del porcentaje arterial y portal del FHT en ambos grupos.

El porcentaje del FHT aportado por el FA sigue siendo mayor en el grupo de tratamiento después de la resección, $18.18 \pm 6.34\%$ vs $12.17 \pm 6.33\%$ ($p = 0.04$). (Fig. 58) (Ver Anexo 11.4)

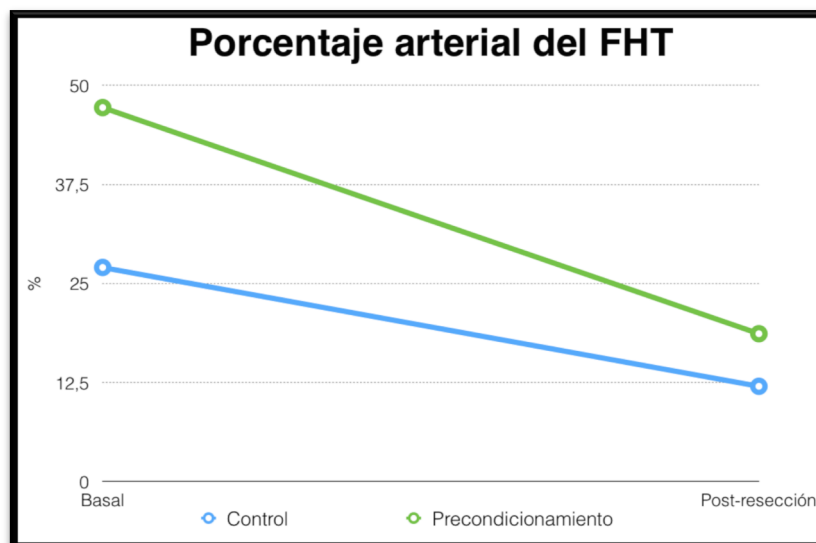
6.2.3.-Modelo de hepatectomía extendida

6.2.3.1.-Datos hemodinámica hepática basales

El día de la cirugía no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a FP, GDPS ni FHT.

El grupo sometido a “Precondicionamiento regenerativo” presenta mayor flujo arterial por 100 gramos de peso 45.69 ± 22.37 mL/min/100g vs 11.18 ± 3.37 (p=0.02).

Este mayor flujo arterial supone también un mayor porcentaje del flujo hepático total correspondiente al flujo arterial en el grupo de tratamiento, 27.01 ± 9.8 % vs 47.20 ± 6.53 % (p<0.01). (Fig. 59)



p < 0.01

Fig. 59 Gráfica mostrando la evolución del porcentaje arterial del FHT en ambos grupos.

A pesar de que los animales del grupo de tratamiento tienen mayor flujo arterial por peso, el índice de pulsatilidad arterial es menor en el grupo de tratamiento que en el grupo control, 0.92 ± 0.51 vs 0.46 ± 0.13 (p=0.03).

6.2.3.2-Datos de hemodinámica hepática después de la resección

Después de la resección, los animales que fueron sometidos a “Precondicionamiento regenerativo” tuvieron mayor flujo arterial por 100g de peso que en el grupo control, 30.02 ± 34.77 mL/min/110g vs 4.41 ± 0.98 mL/min/100g ($p=0.01$). (Fig. 60)

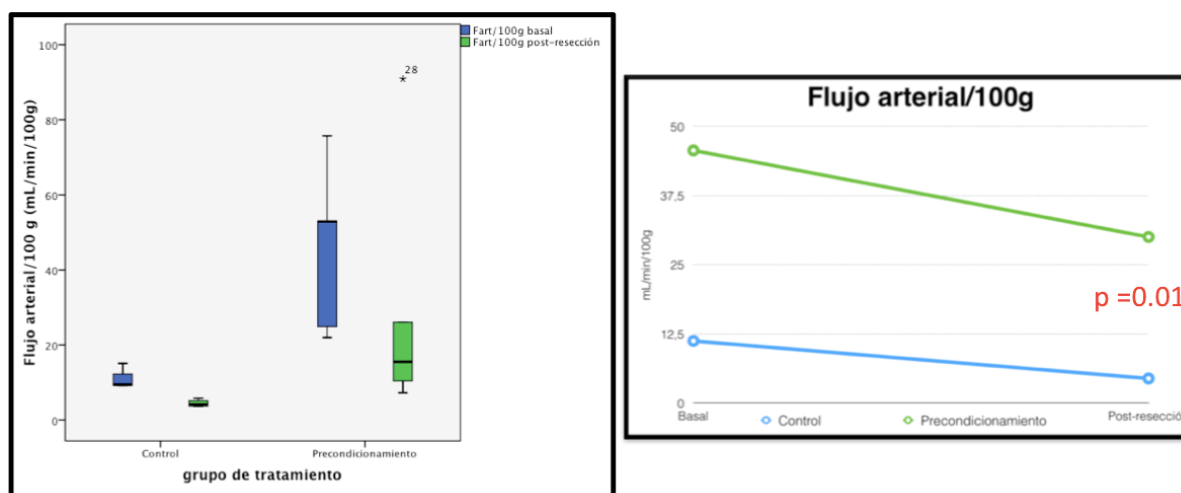


Fig. 60 Gráficas que muestran como se preserva mejor la Fart/100g en el grupo de preconditionamiento.

El flujo portal por 100g también fue mayor en el grupo de tratamiento 109.49 ± 45.67 vs 40.14 ± 12.30 ($p= 0.01$). (Fig. 61)

En cuanto al PIa no hubo diferencias significativas entre los grupos pero sí en el PIp que fue mayor en el grupo de tratamiento, 0.60 ± 0.16 vs 0.27 ± 0.05 ($p=0.01$).

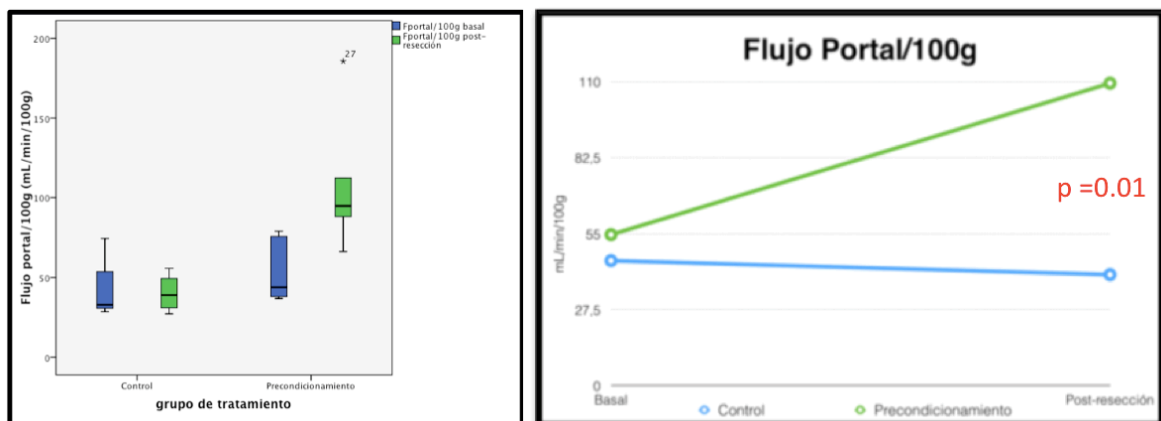


Fig. 61 Gráfica que muestra la evolución del flujo portal por 100 gramos en ambos grupos.

El FHT fue mayor en el grupo de preconditionamiento pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa y no se acompañó de un aumento en la PP ni en el GDPS con respecto al grupo control. (Fig. 62) (Ver Anexo 11.5)

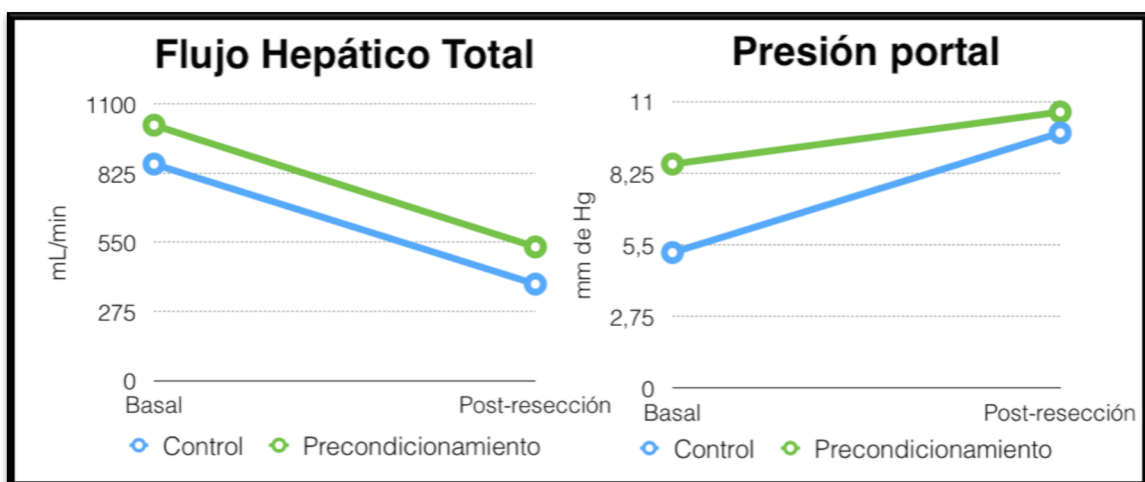


Fig. 62 Gráficas que muestran la evolución del flujo hepático total y de la presión portal a lo largo de la cirugía.

6.2.4.-Evaluación de la presión portal como predictor del daño histológico

Con el fin de evaluar la presión portal por encima de 20 mm de Hg como herramienta intraoperatoria de predicción del daño histológico a las 24 horas, unificamos los animales de los dos modelos. Encontramos que una presión post-resección por encima de 20 mm de Hg tenía un valor predictivo negativo de 58.82%, valor predictivo positivo del 100.00% y una especificidad del 100.00% con una sensibilidad del 46.15%. Para este análisis pusimos un punto de corte en el score de daño histológico de 2.2 que fue la media del grupo control del modelo de hepatectomía extendida que consideramos dentro de los límites de seguridad clínicos.

El mismo análisis utilizando un punto de corte del flujo portal de 250mL/min por 100 gramos de peso nos dio una especificidad del 66.67%, con muy baja sensibilidad 15.38%, y un valor predictivo negativo del 35.29% frente un valor predictivo positivo del 40.00%.

Al evaluar el concepto de SFFS, es decir, la presencia de presión portal post-resección por encima de 20 mm de Hg y/o la presencia de un flujo portal post-resección por encima de 250mL/min/100g, encontramos una sensibilidad del 46.15% con una especificidad de 100.00%. El valor predictivo positivo del SFFS fue del 100.00% y el valor predictivo negativo del 56.25% para el desarrollo de un daño histológico con una puntuación mayor de 2.2 en nuestro score.

Si añadimos al SFFS la presencia de un GWRW<0.5% aumentamos la sensibilidad a 69.23% con una especificidad de 66.67%, un valor predictivo positivo de 75.00% y valor predictivo negativo de 60.00%.

6.3.-Evolución de la masa hepática remanente

6.3.1.-Modelo de hepatectomía secuencial

El porcentaje de hígado después de cada segmentectomía fue: Lóbulo lateral izquierdo 79.2%, Lóbulo medial izquierdo 60.93%, lóbulo medial derecho 35.8% y lóbulo lateral derecho 20.20%. (Fig. 63)

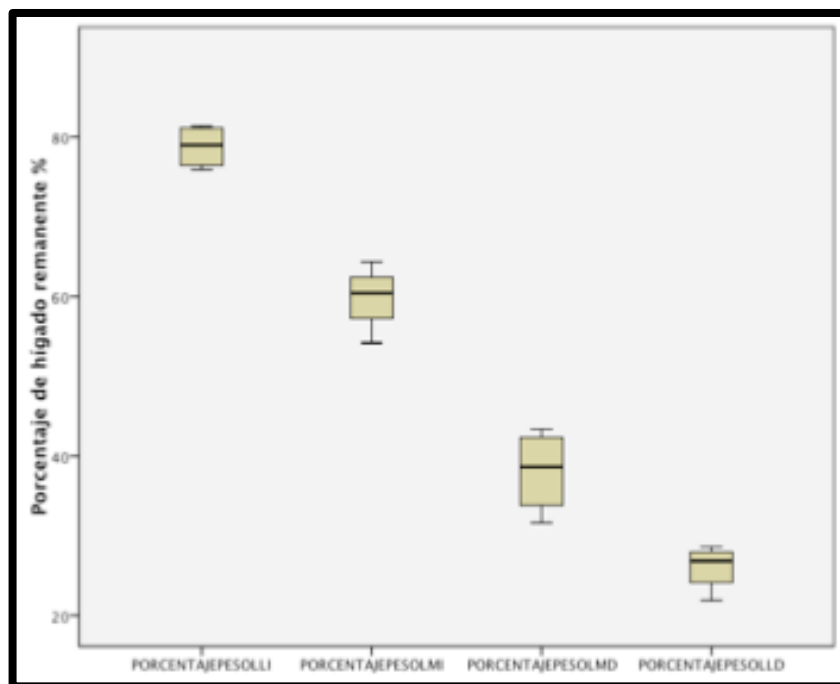


Fig. 63 Gráfica mostrando la evolución del porcentaje de hígado remanente después de cada segmentectomía. (peso remanente (PP), lóbulo lateral izquierdo (LLI), lóbulo lateral izquierdo (LMI), lóbulo medial derecho (LMD), lóbulo lateral derecho (LLD)).

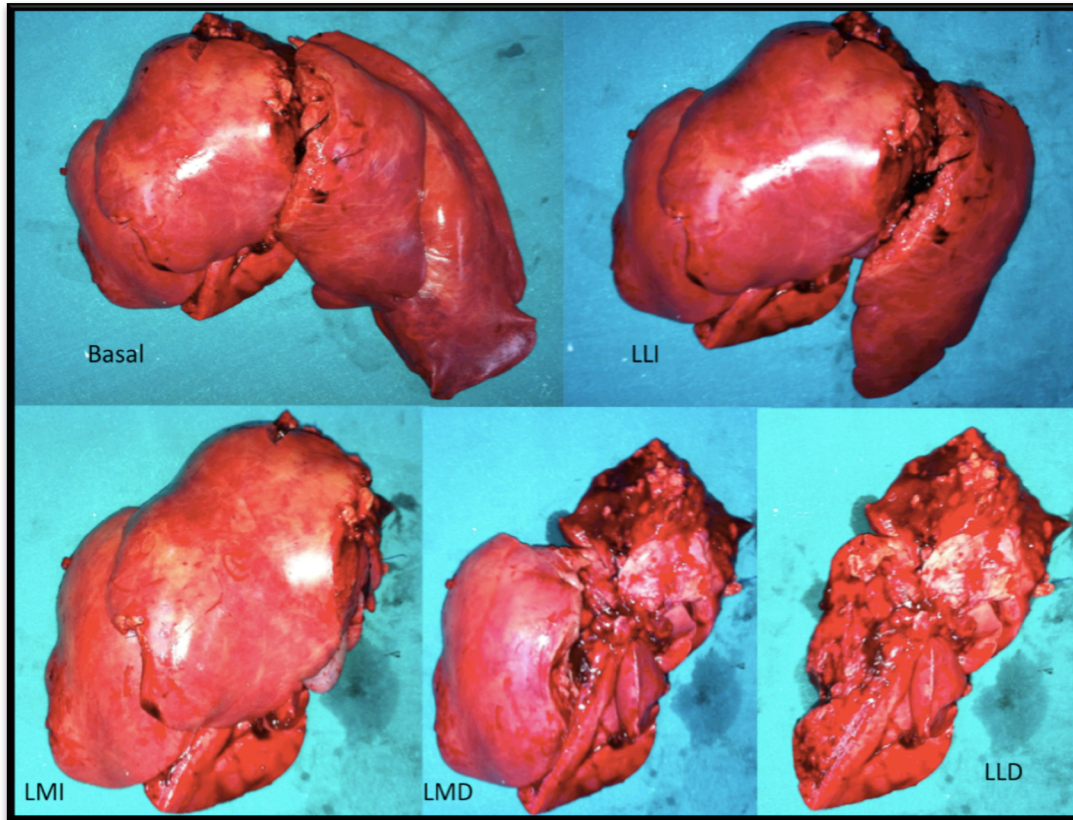


Fig. 64 Segmentectomías secuenciales. (lóbulo lateral izquierdo (LLI), lóbulo medial izquierdo (LMI), lóbulo medial derecho (LMD), lóbulo lateral derecho (LLD)).

El peso medio del hígado remanente después de cada segmentectomía fue: peso total 793.81 ± 95.13 , peso después de resear LLI 634.75 ± 99.70 g, LMI 487.27 ± 99.32 g, LMD 286.69 ± 75.93 g, LLD 160.52 ± 53.66 g. (Fig. 64)

6.3.2.-Modelo de hepatectomía hiperextendida

El peso total del hígado en ambos grupos no fue estadísticamente diferente, en el grupo control el peso medio del hígado fue de 952.77 ± 110.86 gramos comparado con 859.50 ± 195.83 gramos en el grupo de preconditionamiento ($p=0.29$).

Tampoco se encontraron diferencias de significación estadística en cuanto al volumen del parénquima remanente ni al porcentaje del peso total del hígado que este suponía. El porcentaje de peso del hígado total que supone el remanente hepático fue 16.89 ± 3.97 en el grupo control y 20.19 ± 8.77 ($p=0.54$).

La proporción correspondiente al cálculo del GWRW fue de $0.38 \pm 0.11\%$ en el grupo control frente al $0.43 \pm 0.20\%$ en el grupo de preconditionamiento ($p=1.00$). Situándose en ambos grupos por debajo del límite de seguridad de 0.5% (207, 208) establecido en la práctica clínica actual.

En el grupo de animales que se embolizaron, el volumen hepático total medio preembolización fue de 941.06 ± 294.31 cc y justo antes de la cirugía fue de 1038.85 ± 384.09 cc, lo que supone un incremento del 10% del volumen inicial. En cuanto al volumen hepático funcional, éste aumenta un 8% pasando de 878.89 ± 276.31 cc preembolización a 957.84 ± 341.02 cc antes de la cirugía. Por último, el volumen residual estimado antes de la embolización era de 110.38 ± 37.18 cc y previo a la cirugía de 122.96 ± 55.99 cc por lo que el aumento fue de un 10,9% del volumen estimado inicialmente.

El cálculo del volumen total hepático mediante volumetría realizada con el programa portal intellispace, no mostró diferencias entre los grupos en cuanto a volumen total y

funcional previo a la cirugía, volumen remanente precirugía y volumen remanente post-resección.

El porcentaje de volumen hepático remanente después de la resección calculado en la TAC realizada después de la cirugía fue $8.85 \pm 2.59\%$ en el grupo control y $11.39 \pm 2.77\%$ en el grupo de preconditionamiento ($p=0.16$). (Fig. 65) (Ver Anexo 11.6)

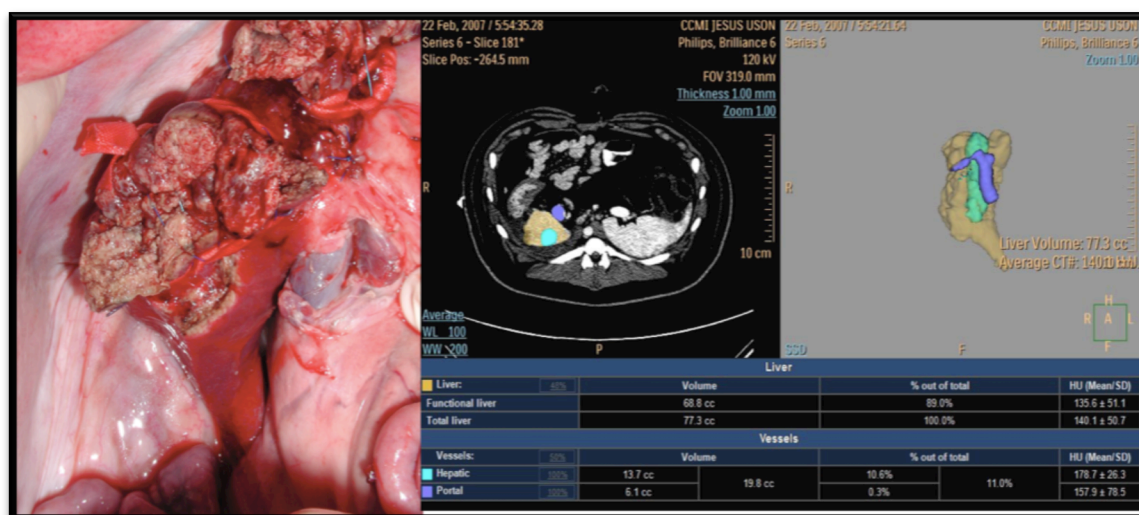


Fig. 65 Fotografía del hígado remanente y cálculo del volumen con la TAC.

6.3.3.-Modelo de hepatectomía extendida

En el grupo de animales que se hizo embolización portal, el volumen hepático preembolización era de $1032.08 \pm 180.11 \text{cc}$ frente a $1196.66 \pm 133.75 \text{cc}$ post embolización, lo que supuso un incremento del 15.8% del volumen inicial. El volumen funcional se vio aumentado un 15.9% siendo antes de la embolización $958.56 \pm 168.66 \text{cc}$ y después $1111.52 \pm 113.89 \text{cc}$ previo a la cirugía. En cuanto al volumen del remanente antes de la embolización se estimó en $290.94 \pm 67.10 \text{cc}$, previo a la cirugía fue de $303.44 \pm 55.28 \text{cc}$, es decir se aumentó un 4% el volumen inicial. Después de la resección el volumen remanente fue de $366.96 \pm 68.53 \text{cc}$.

El peso del hígado total fue diferente entre ambos grupos, resultando menor en el grupo de animales sometidos a preconditionamiento $1126.60 \pm 247.75 \text{g}$ frente a $1591.00 \pm 62.79 \text{g}$ en el grupo de control ($p=0.02$). Esta diferencia se mantuvo también en cuanto al peso del hígado remanente $885.75 \pm 43.40 \text{g}$ en el grupo control frente a $431.40 \pm 181.16 \text{g}$ en el grupo de preconditionamiento.

El estudio mediante volumetría realizada con el programa portal intellispace® de Philips, resultó que no había diferencias significativas en cuanto al volumen remanente estimado precirugía ni el remanente real después de la misma entre los dos grupos.

El porcentaje del volumen hepático total remanente calculado en la TAC realizada después de la resección fue de $34.07 \pm 6.15\%$ en el grupo control y de $34.04 \pm 5.21\%$ en el grupo de preconditionamiento ($p=0.91$). (Fig. 66)(Ver Anexo 11.7)

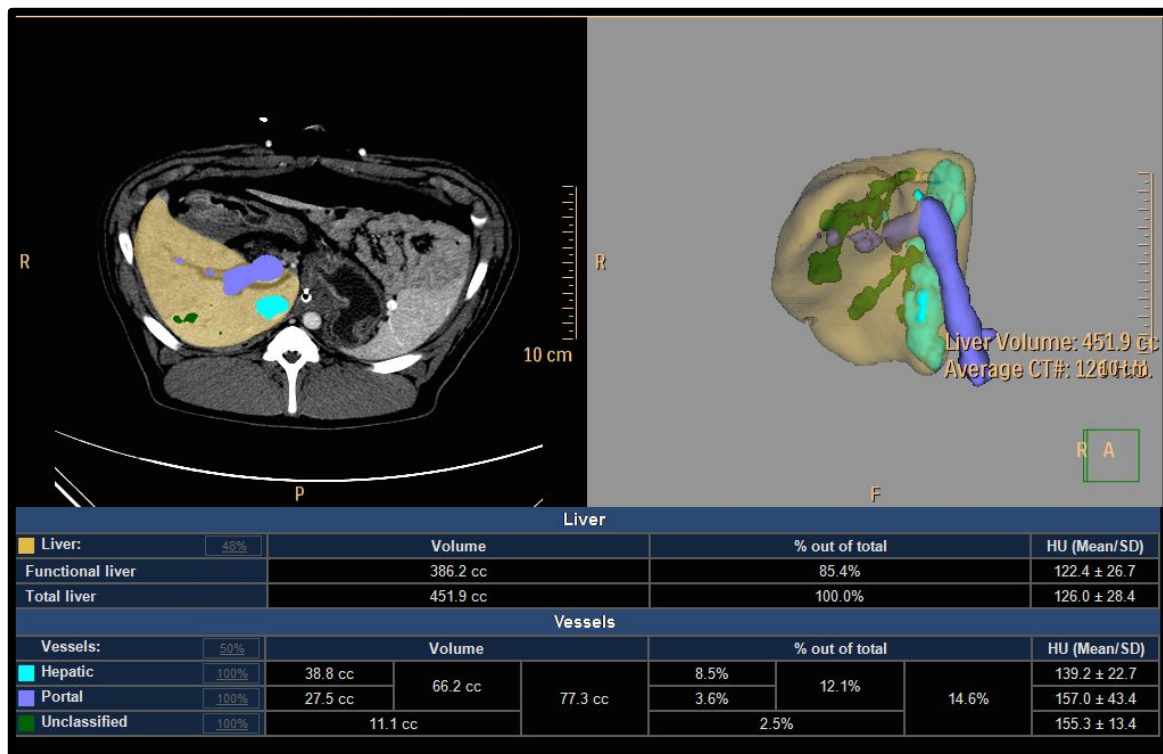


Fig. 66 Cálculo del volumen residual 70% con la TAC después de la hepatectomía.

6.4.-Datos de la función hepática medida con el PDR

La función hepática fue medida con el aclaramiento del verde de Indocianina mediante el PDR y el R15.

6.4.1.-Modelo de hepatectomía hiperextendida

El análisis del PDR muestra como los animales que recibieron preconditionamiento, acuden a la cirugía con unos valores ligeramente superiores al grupo control pero sin alcanzar significación estadística, 16.60 ± 9.83 vs 12.30 ± 5.47 ($p=0.19$). Esta diferencia se hace mayor después de la resección alcanzando significación estadística, 4.54 ± 1.82 frente a 9.51 ± 4.20 ($p=0.03$). Sin embargo 24 horas después de la resección no hay diferencias entre los grupos. (Ver tabla en anexo 11.8) (Fig. 67)

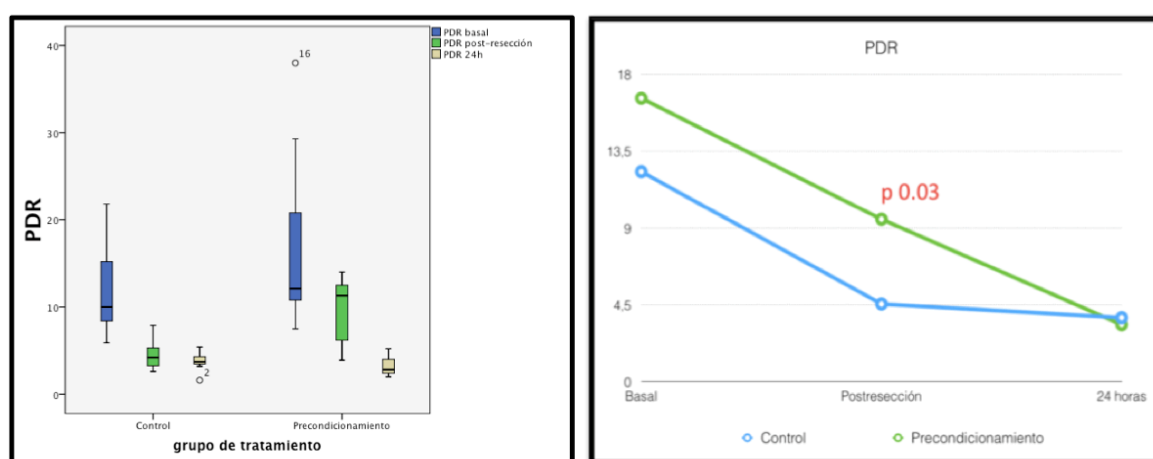


Fig. 67 Gráficas que muestran la evolución del PDR en ambos grupos.

6.4.2.-Modelo de hepatectomía extendida

En el grupo de animales que se realizó embolización portal, el PDR antes de la misma fue de 9.14 ± 2.55 y después de 8.14 ± 1.63 .

Los animales del grupo de tratamiento llegan a la cirugía con un PDR muy superior al del grupo control 18.56 ± 5.86 vs 8.82 ± 2.19 ($p=0.00$). Después de la resección esta diferencia pierde significación estadística pero 24 horas después vuelve a verse esa diferencia a favor del grupo de tratamiento 7.50 ± 2.28 vs 2.37 ± 0.95 ($p=0.02$). (Ver tabla en anexo 11.9) (Fig. 68)

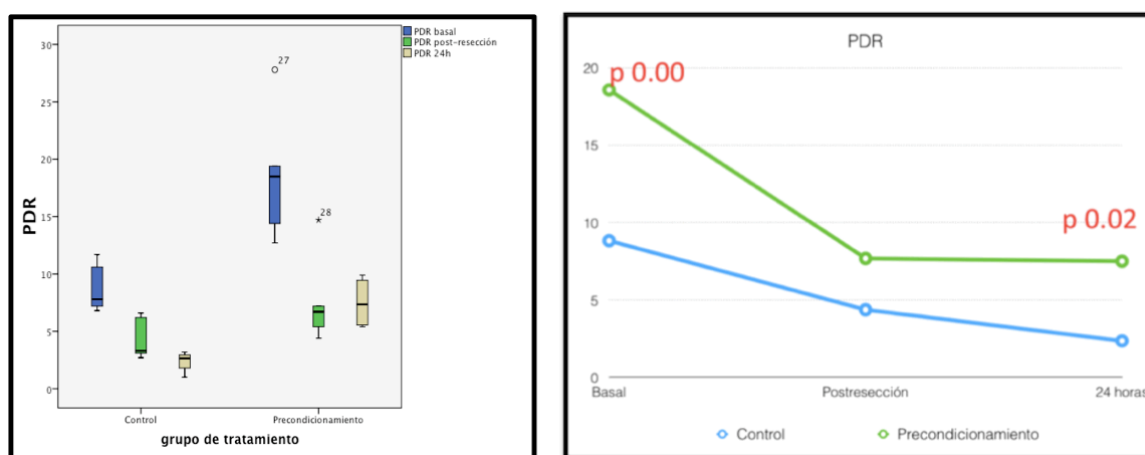


Fig. 68 Gráficas que muestran la evolución del PDR en ambos grupos.

6.5.-Evolución de la coagulación y bioquímica

6.5.1.-Modelo de hepatectomía hiperextendida

6.5.1.1.-Hematimetría

El estudio de la hematimetría básica no muestra diferencias basales entre los grupos en cuanto a hemoglobina, hematocrito, plaquetas y leucocitosis. Tampoco aparece ninguna diferencia significativa después de la resección.

Sin embargo, a las 24 horas de la hepatectomía están más anémicos en el grupo control que en el de tratamiento, aunque esta diferencia no alcanza significación estadística, 7.15 ± 0.64 vs 9.05 ± 2.39 ($p=0.17$).

6.5.1.2.-Estudio de la coagulación

En el grupo control se objetivó un aumento del INR a las 24 horas de la intervención (Fig.69).

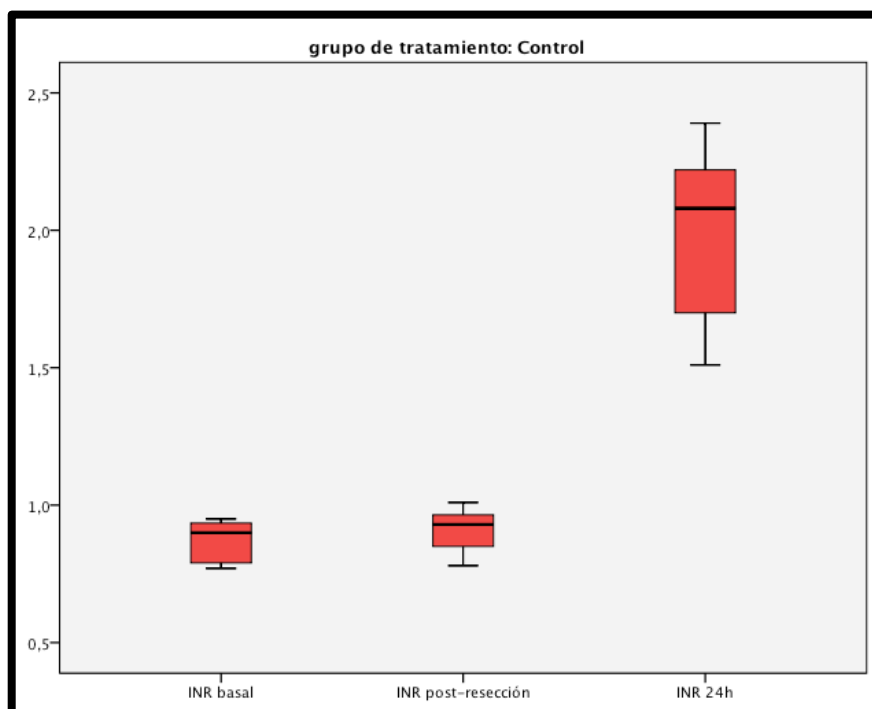


Fig. 69 Gráfica que muestra el aumento del INR después de la hepatectomía.

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos ni antes ni después de la resección.

Sin embargo, a las 24 horas de la hepatectomía, el grupo de tratamiento presenta mejores parámetros de coagulación. Con un INR de 1.44 ± 0.19 presenta valores más bajos que el grupo control 1.94 ± 0.33 ($p=0.01$).

6.5.1.3.-Bioquímica hepática y función renal

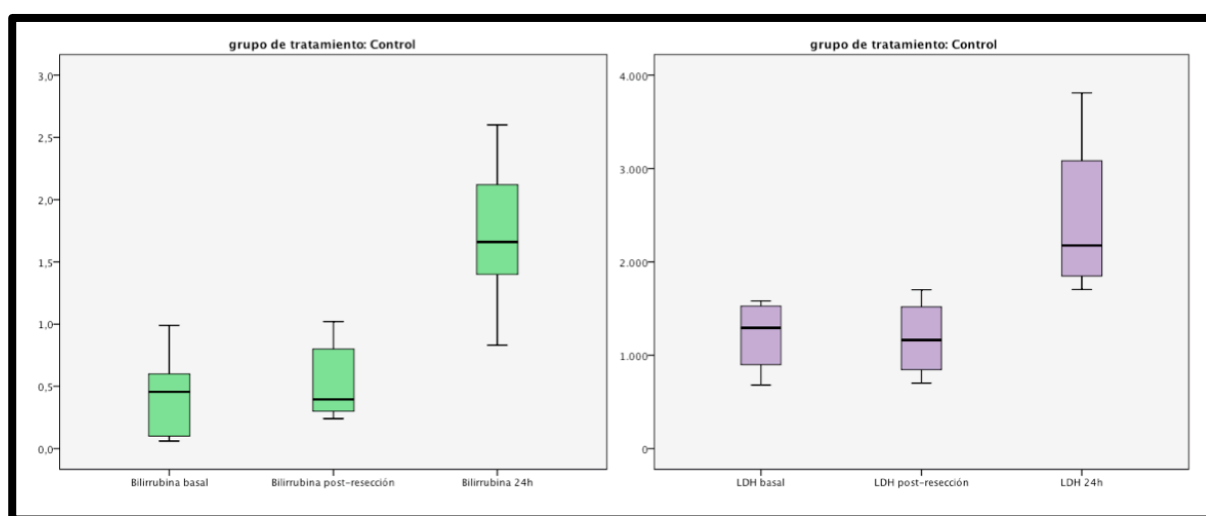
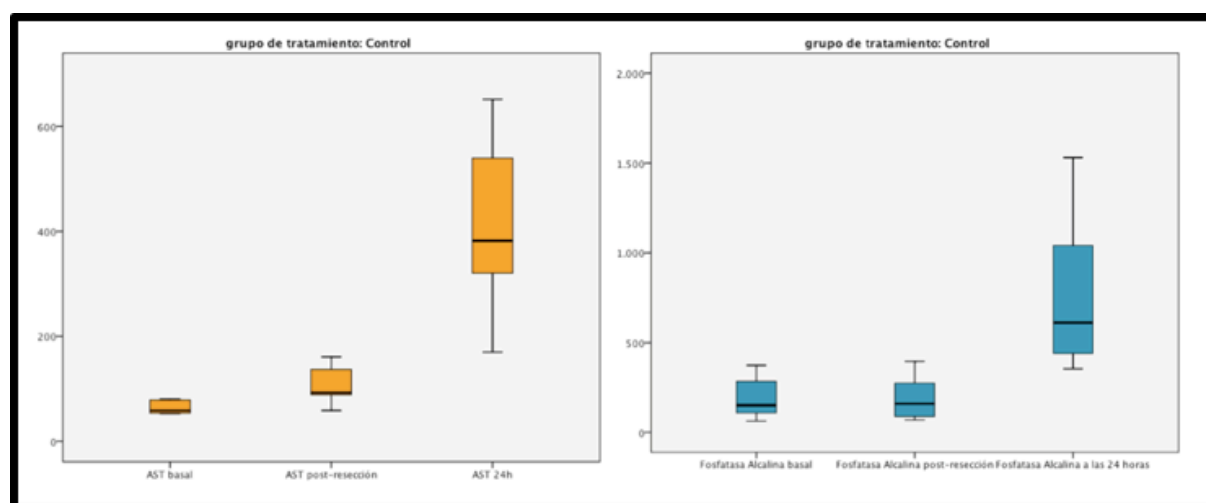


Fig. 70 Gráficas que muestran la evolución postoperatoria de la bilirrubina en verde y LDH en violeta, AST en naranja y fosfatasa alcalina en azul en el grupo control.



En el grupo control, utilizado para describir el SFFS, objetivamos un aumento de la AST, FA, bilirrubina y LDH después de la resección, con el pico máximo a las 24 horas de la cirugía. (Fig. 70)

Acompañada de un deterioro de la función renal medido con la determinación de la creatinina que pasa de 1.39 ± 0.74 mg/dL al principio de la cirugía a 1.40 ± 0.66 después de la resección y 2.29 ± 1.50 mg/dL a las 24 horas de la intervención.

Las muestras de sangre estudiadas antes de la cirugía no muestran diferencias entre los grupos. El grupo control presenta una GGT más elevada que el grupo de tratamiento 40.10 ± 9.71 UI/L frente a 32.00 ± 14.55 UI/L ($p=0.03$).

Inmediatamente después de la resección no se observa ninguna diferencia entre ambos grupos, elevando los dos de igual manera la AST.

A las 24 horas de la hepatectomía no se objetivaron diferencias estadísticas entre los grupos salvo un nivel inferior de glucemia en los casos de tratamiento, 222.57 ± 173.16 UI/L vs 74.50 ± 39.77 UI/L ($p=0.03$). Los dos grupos presentaron elevación de la ALT, AST, Bilirrubina, fosfatasa alcalina y creatinina. (ver Anexo 11.10)

6.5.2.-Modelo de hepatectomía extendida

6.5.2.1.-Hematimetría

El grupo de tratamiento presentaba al llegar a la cirugía, más anemia y menos plaquetas que el grupo control, Hb 10.88 ± 0.66 g/dL vs 7.88 ± 0.78 g/dL ($p<0.01$), hematocrito $32.58 \pm 2.64\%$ vs $25.70 \pm 4.68\%$ ($p=0.02$), plaquetas 401.00 ± 87.44 $10^3/\mu\text{L}$

frente a $265.60 \pm 70.80 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ ($p=0.02$). Estas diferencias se mantienen después de la resección y a las 24 horas.

6.5.2.2.-Estudio de la coagulación

En el análisis basal de la coagulación no se identifican diferencias entre los grupos. Tampoco encontramos diferencias en las muestras analizadas después de la resección hepática ni en las realizadas 24 horas después de la hepatectomía. En ambos grupos se objetiva un aumento del INR el día después de la cirugía que es mayor en el grupo control 1.37 ± 0.29 vs 1.23 ± 0.04 en el grupo de tratamiento ($p=0.26$).

6.5.2.3.- Bioquímica hepática.

En el grupo control utilizado para describir el SFFS, se objetiva un aumento de la AST, LDH y bilirrubina a las 24 horas de la resección (ver anexo 11.11).

En el análisis realizado al principio de la cirugía no evidenciamos diferencias entre los grupos en cuanto a la bioquímica hepática, glucosa ni creatinina. La GGT es ligeramente superior en el grupo control pero dentro de los límites normales, $34.60 \pm 12.70 \text{ UI/L}$ vs $20.80 \pm 6.76 \text{ UI/L}$ ($p=0.05$).

Una vez realizada la hepatectomía sigue sin evidenciarse diferencias entre los animales de los dos grupos.

En el análisis realizado a las 24 horas la única diferencia encontrada es una elevación de la fosfatasa alcalina mayor en el grupo control que en el grupo de preconditionamiento, $887.00 \pm 203.26 \text{ UI/L}$ vs $554.00 \pm 68.97 \text{ UI/L}$ ($p=0.01$)

6.6.-Datos del daño histológico

6.6.1.-Modelo de hepatectomía secuencial

En este modelo se hizo un estudio descriptivo de las alteraciones que aparecían según progresaba la hepatectomía. Como muestra la imagen la dilatación sinusoidal aparece al principio de la cirugía y va progresando en intensidad a medida que se realizan las segmentectomías. La hemorragia intersticial es más evidente en las últimas fases de la cirugía siendo este un dato de gravedad. (Fig. 71)

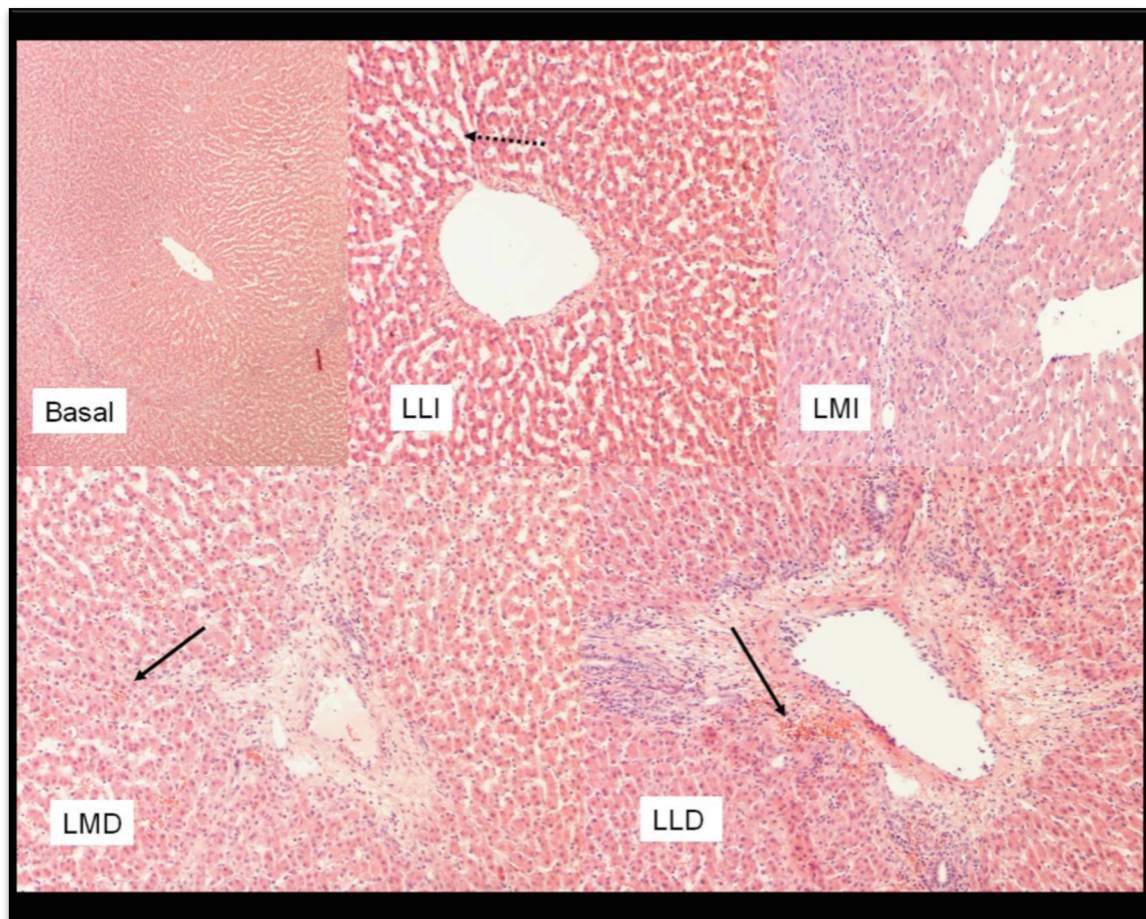


Fig. 71 La imagen muestra la evolución de los daños histológicos a lo largo de la cirugía. La línea quebrada muestra la dilatación sinusoidal. Las líneas sólidas muestra la hemorragia intersticial. (Muestras estudiadas con hematoxilina eosina, x100, x200 y x400).

Llama la atención el hecho de que estos cambios se produjeron en las biopsias del parénquima remanente, tomadas 5 minutos después de cada segmentectomía.

6.6.2.-Modelo de hepatectomía hiperextendida

La primera aproximación a las alteraciones histológicas se hizo teniendo en cuenta las medias del score diagnóstico que hemos desarrollado para evaluar el daño histológico. No encontramos diferencias entre los grupos ni al inicio de la cirugía, ni después de la resección ni a las 24 horas de la intervención. Hay una tendencia a tener una puntuación mayor, sobre todo después de la resección, en el grupo control pero no alcanza significación estadística. (Fig. 72)

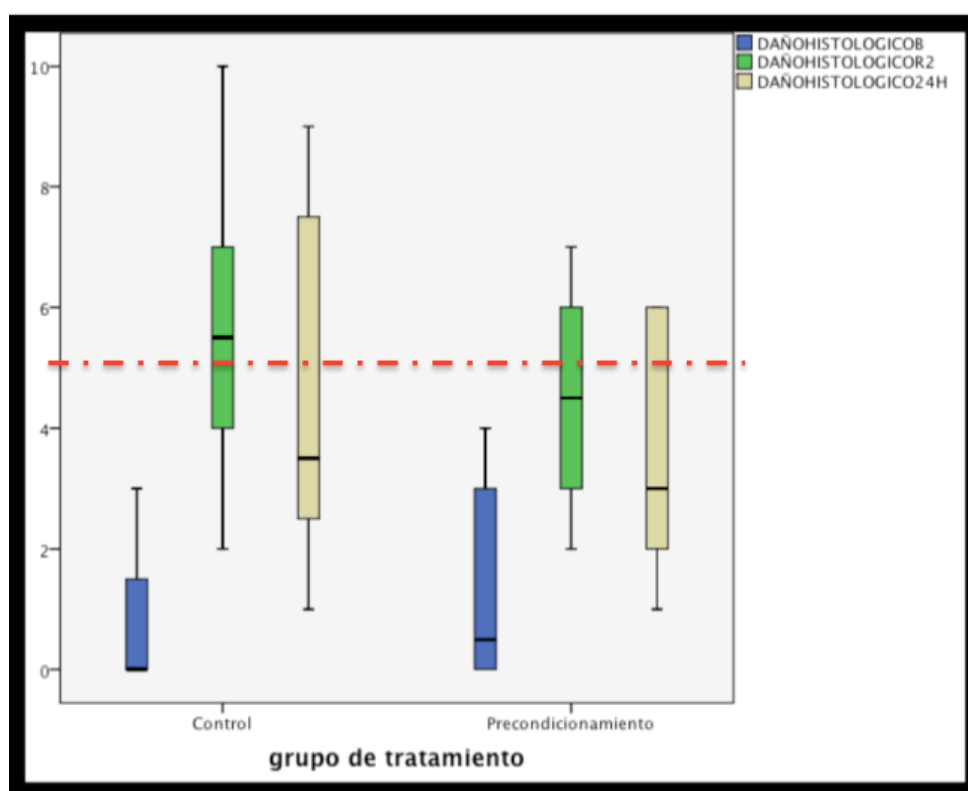


Fig. 72 Diagrama de cajas mostrando la distribución del daño histológico en ambos grupos.

Sin embargo, en el grupo control, después de la resección la mitad de los animales tenía una puntuación ≥ 7 mientras que, en el grupo de tratamiento, el 90% de los animales tenía una puntuación ≤ 6 .

A las 24 horas de la cirugía el 60% de los animales del grupo de tratamiento tenían una puntuación ≤ 3 y el 50% de los animales del grupo control ≥ 6 .

El estudiar cómo se comporta cada una de las variables que componen el score de daño histológico, no evidenciamos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La única variable que presenta una diferencia significativa es el edema periportal después de la resección que es mayor en el grupo control que en el grupo de tratamiento, 1.78 ± 0.83 vs 0.70 ± 0.82 ($p=0.01$). (Fig. 73 y 74

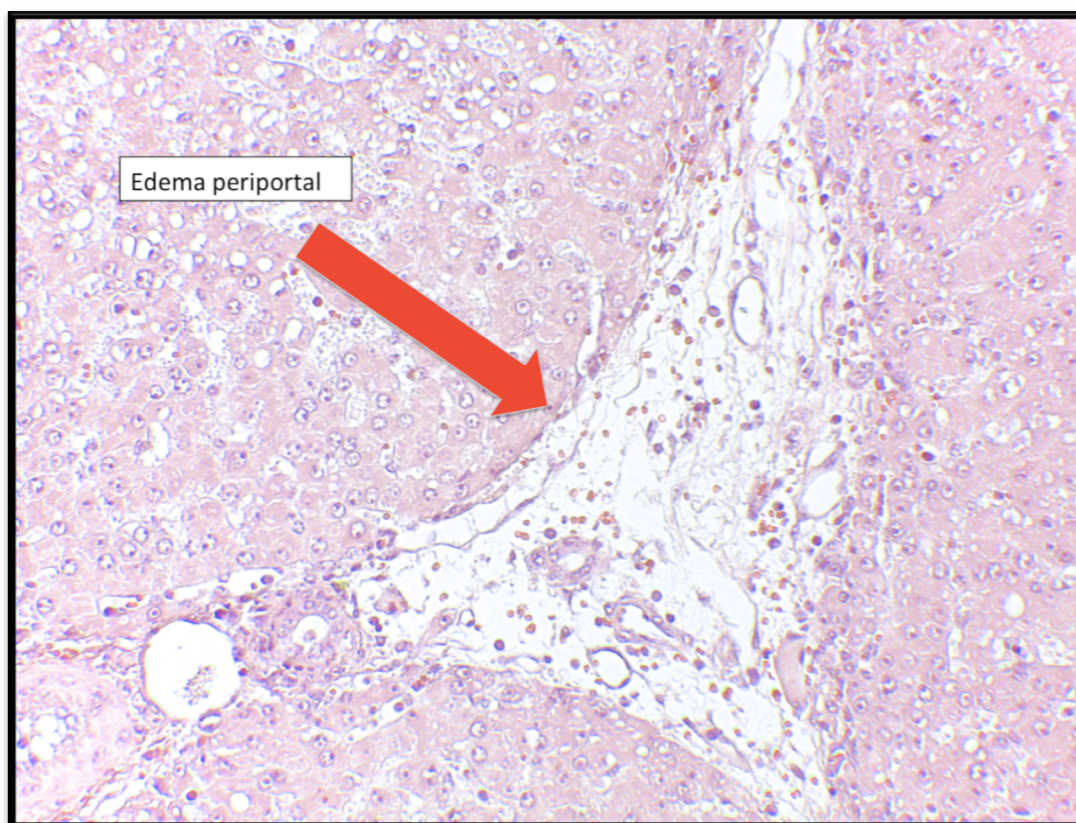


Fig. 73 Muestra teñida con hematoxilina eosina, X20, en la que se evidencia el edema periportal señalado por la flecha roja.

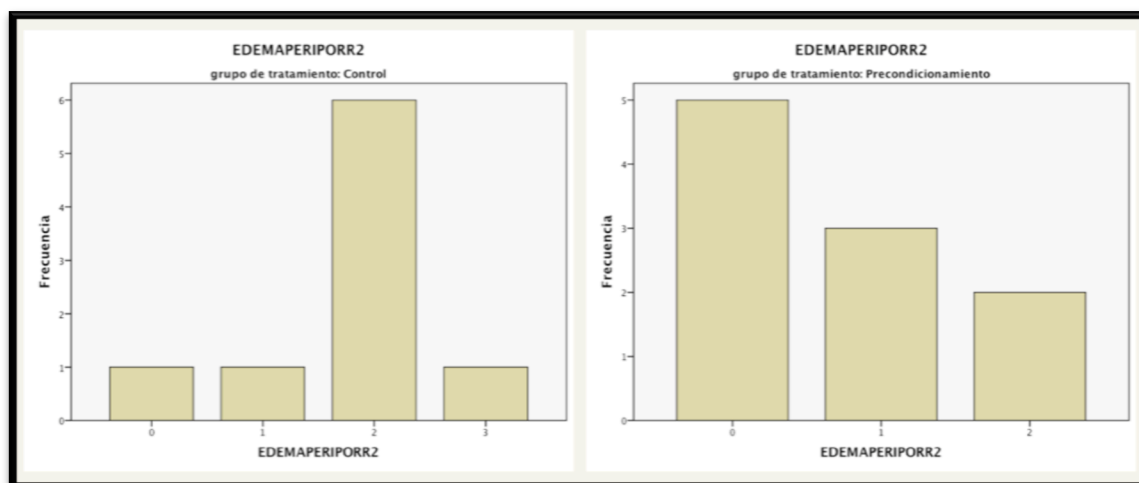


Fig. 74 Distribución de la puntuación del edema periportal post-resección en ambos grupos.

El edema septal después de la cirugía, también es mayor en el grupo de animales sin tratamiento pero esta diferencia no alcanza significación estadística 1.22 ± 0.66 vs 0.70 ± 0.67 ($p=0.10$). (Fig. 75)

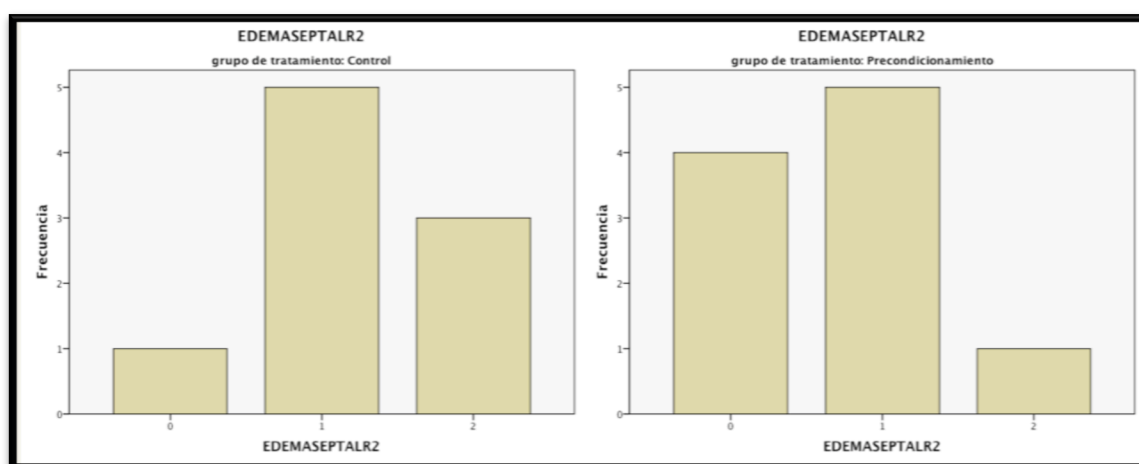


Fig. 75 Gráficas mostrando la diferente distribución del edema septal entre ambos grupos.

La congestión post-resección muestra una tendencia a ser superior en los animales del grupo de control, ya que el 44.44% de ellos presenta una puntuación ≥ 2 mientras en el grupo de preconditionamiento, sólo el 30% de los animales tienen puntuación de 2 y ninguno alcanza la puntuación de 3. (Figs.76 y 77)

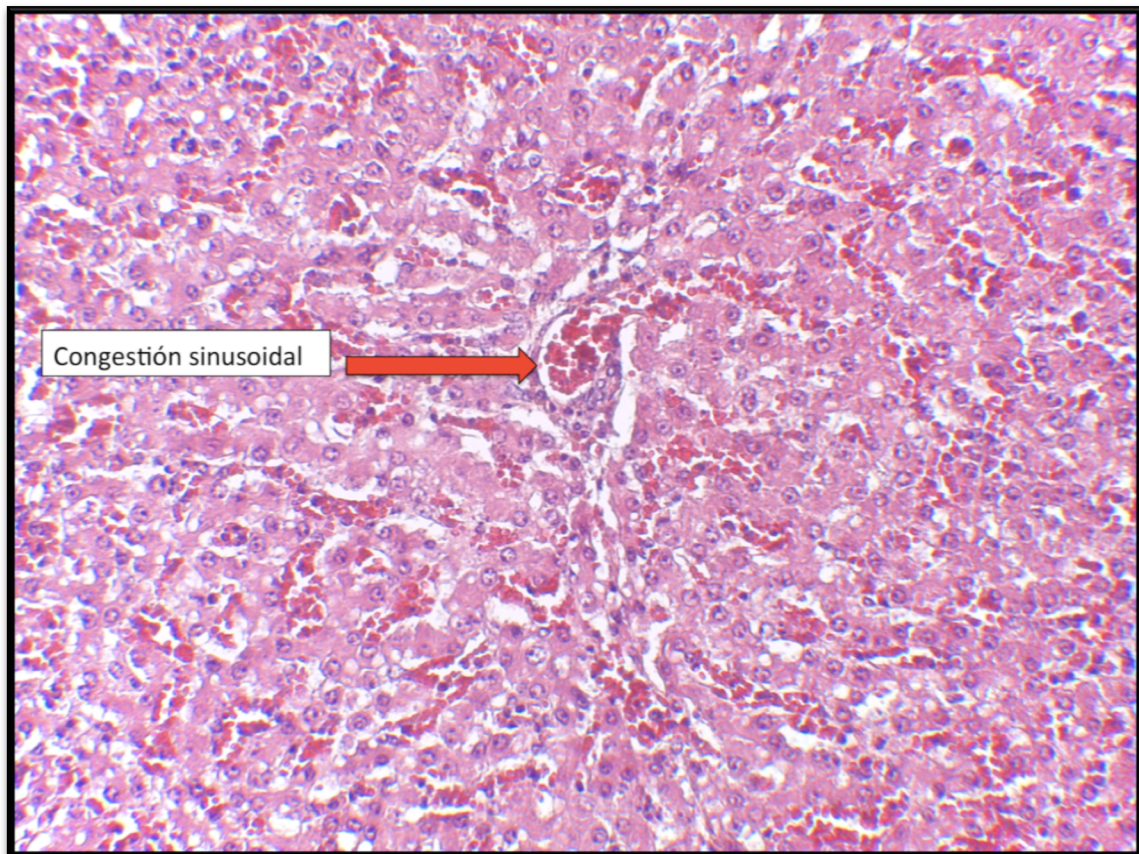


Fig. 76 Biopsia teñida con hematoxilina eosina X20, mostrando la congestión sinusoidal señalada por la flecha.

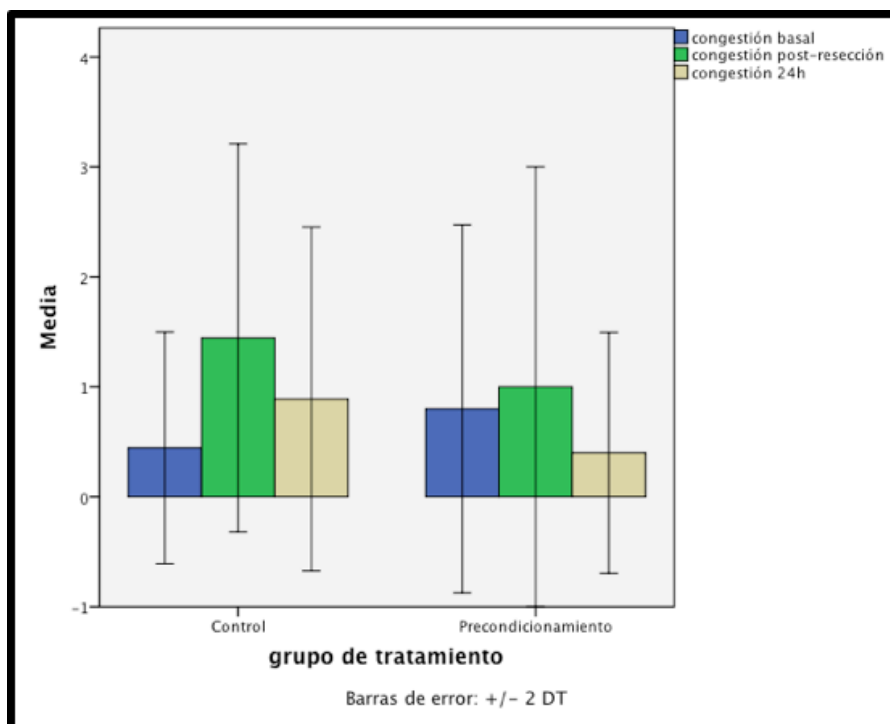


Fig. 77 Evolución de la puntuación de la congestión sinusoidal en los dos grupos.

Esta tendencia se acentúa a las 24 horas donde todos los animales del grupo de tratamiento tienen una puntuación de la congestión de 0 ó 1, mientras que el 20% de los animales del grupo control obtuvieron una puntuación de 3. (Fig. 78)

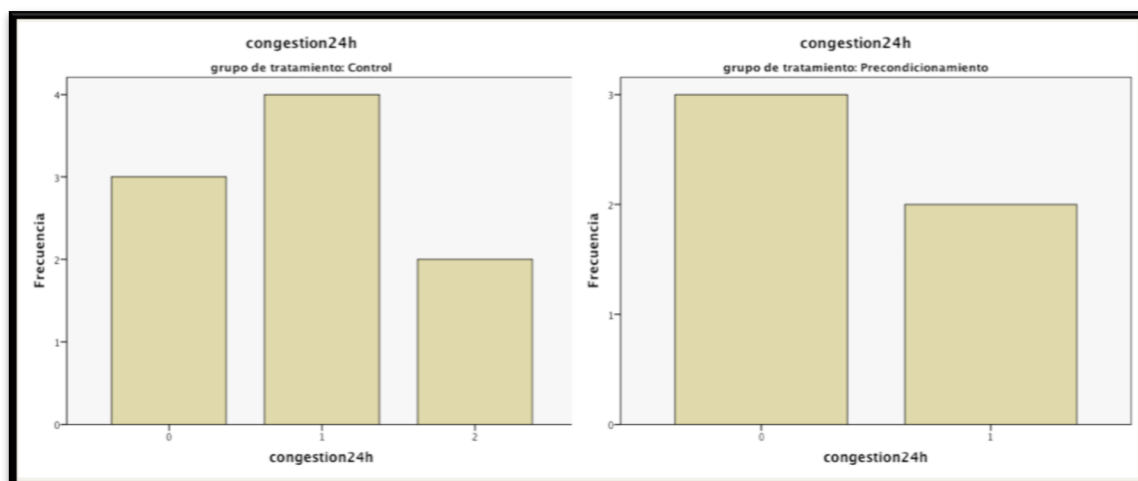


Fig. 78 Distribución de la puntuación de la congestión sinusoidal a las 24 horas.

La hemorragia sinusoidal tampoco alcanzó una diferencia estadísticamente significativa al comparar las medias de ambos grupos.

Después de la resección hay un animal en el grupo control que obtuvo una puntuación de 3 y ninguno en el grupo de tratamiento. (Fig. 80)

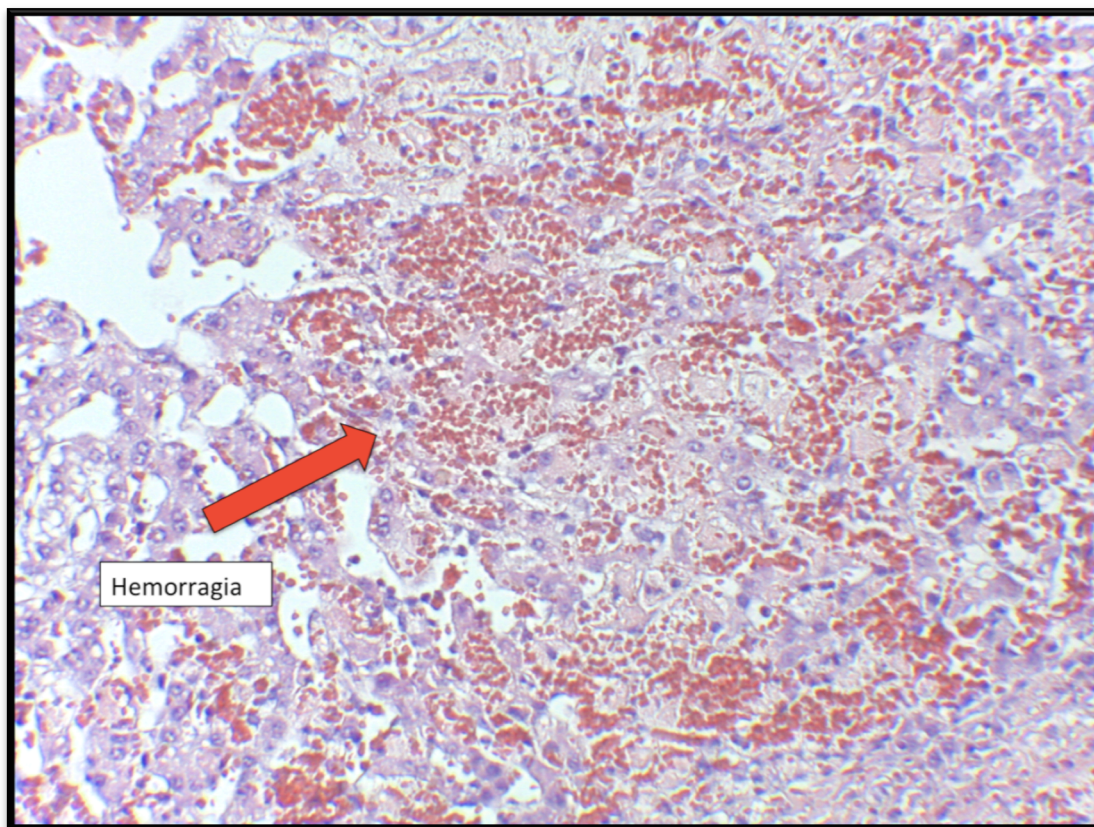


Fig. 77 Biopsia teñida con hematoxilina eosina X20, mostrando la hemorragia perisinusoidal.

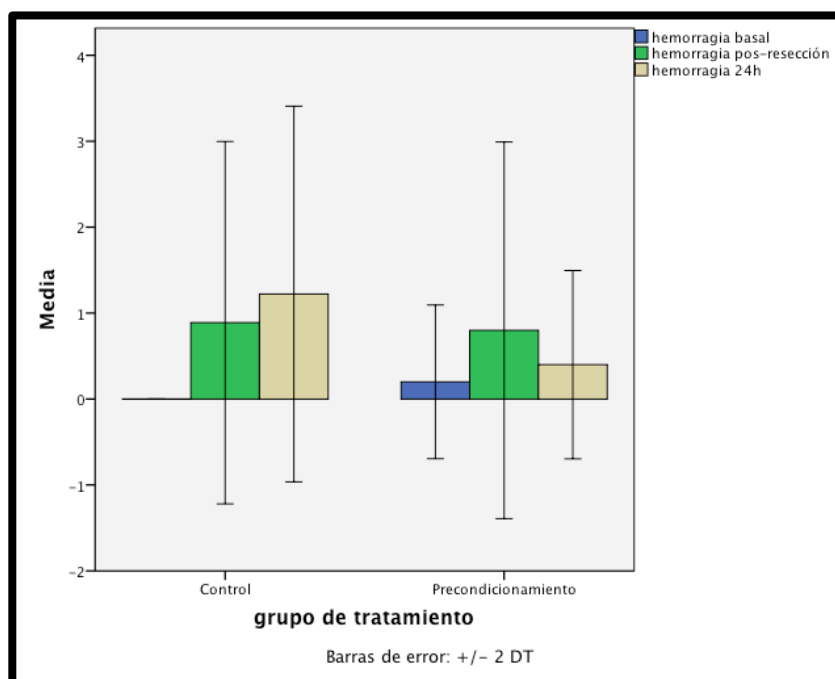


Fig. 80 Evolución de la puntuación de la hemorragia entre ambos grupos.

A las 24 horas de la cirugía todos los animales del grupo de tratamiento tuvieron una puntuación de la hemorragia sinusoidal ≤ 1 mientras que en el grupo control la mitad de los animales tuvieron una puntuación ≥ 2 . (Figs. 79, 80 y 81)

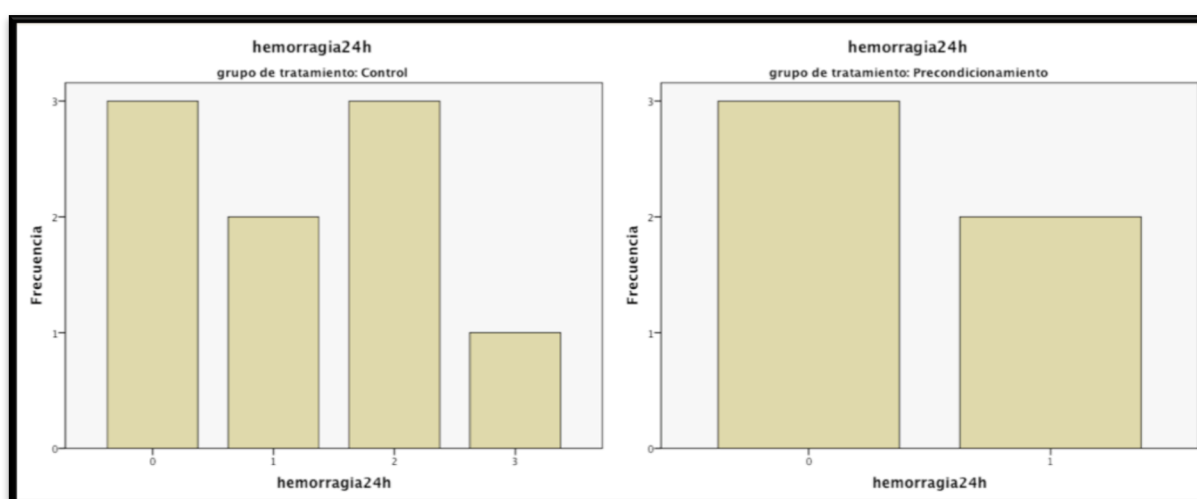


Fig. 81 Distribución de la puntuación de la hemorragia a las 24 horas, en ambos grupos.

El grado de proliferación celular estudiado mediante la detección del Ki-67 no alcanzó significación estadística al comparar ambos grupos.

En el momento de comenzar la cirugía e inmediatamente después de la resección el índice de proliferación celular Ki-67 era $<2\%$ en casi todos los animales. (Fig. 82)

Sin embargo, en el grupo de preconditionamiento, a las 24 horas de la cirugía el 75% de los animales presentaba un $Ki67 > 5\%$ y el 50% mayor de 10%. En el grupo control el 75% de los animales tiene un Ki 67 $<$ del 2%. (Figs. 83 y 84)

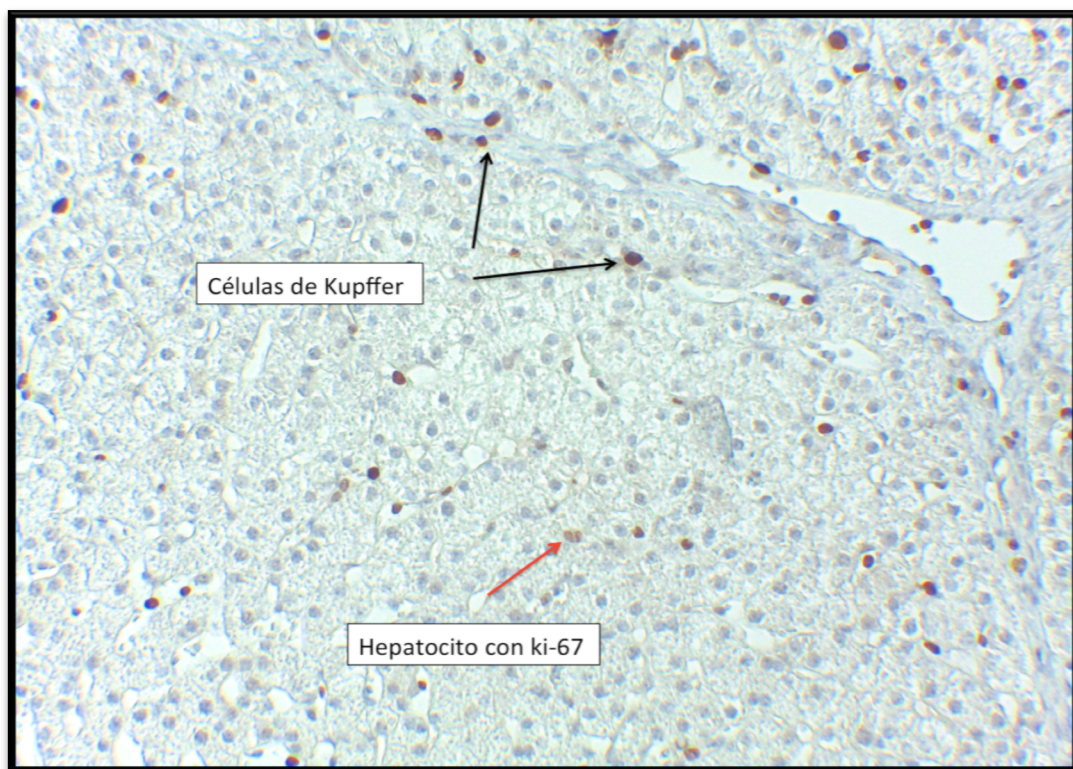


Fig. 82 Biopsia basal X40, teñida con Ki-67 donde se ve $<2\%$ de Ki-67. Flecha roja: hepatocito en mitosis; Flecha negra: células de Kupffer.

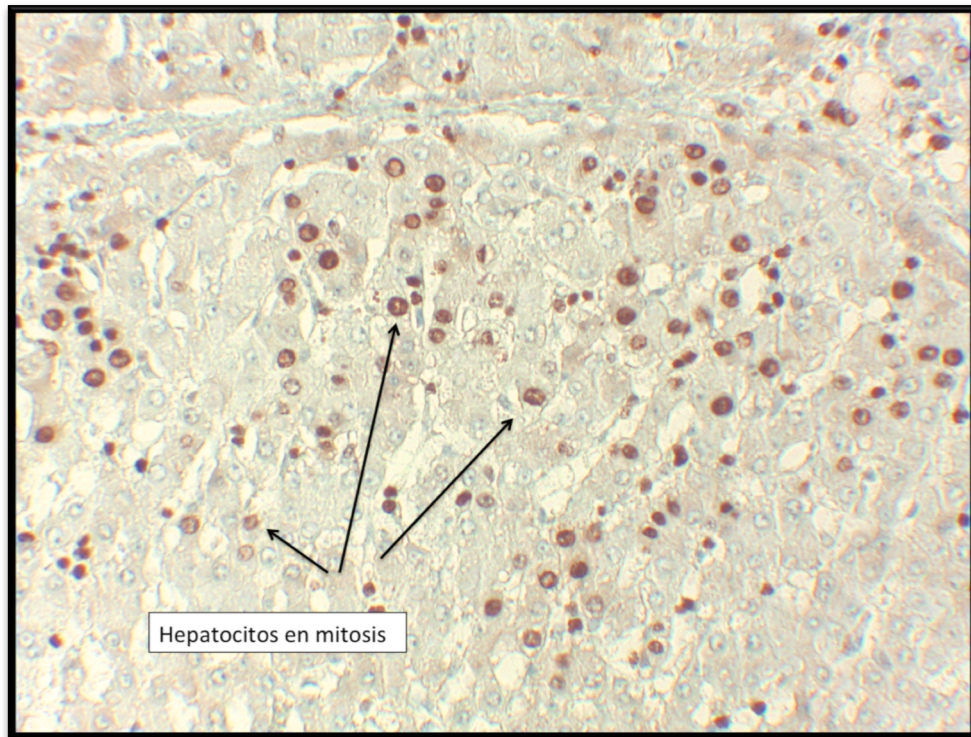


Fig. 83 Muestra (24 horas post-resección)X40, teñida para ver el Ki-67, con un alto índice de proliferación celular. Flechas negras indicando alguno de los hepatocitos en mitosis.

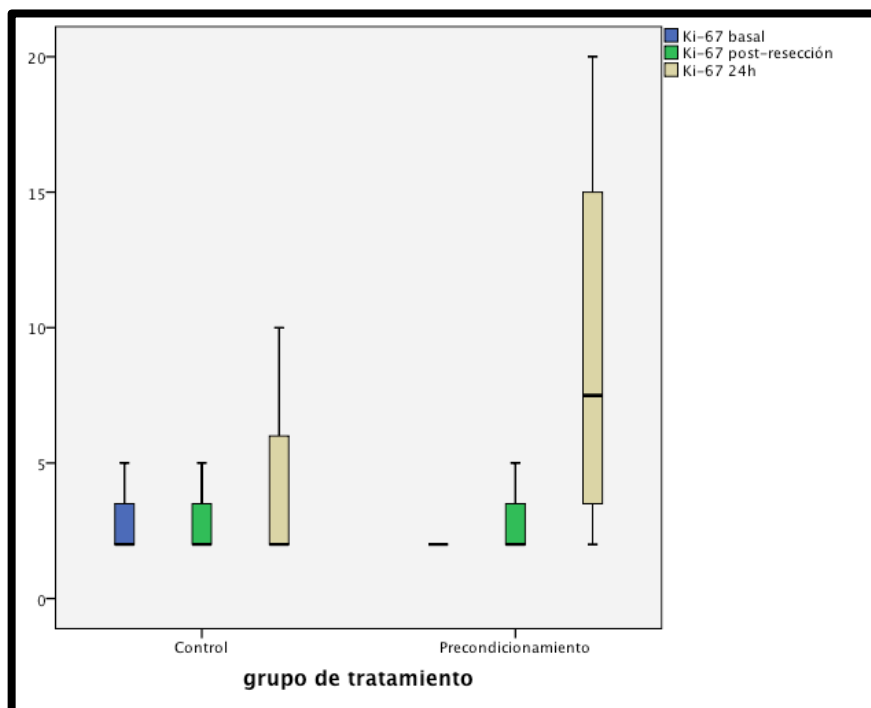


Fig. 84 Gráfica que muestra la evolución del índice Ki-67 en los dos grupos.

6.6.3.- Modelo de hepatectomía extendida

En el estudio del score de daño histológico no hubo diferencias significativas entre los grupos de estudios en cuanto a sus medias. Después de la resección todos los animales de los dos grupos tienen una puntuación ≤ 6 menos un animal del grupo de tratamiento que tiene 8. A las 24 horas de la intervención todos los animales de los dos grupos tienen una puntuación de 6 o menos.

Al comparar la evolución de cada parámetro del score de daño histológico, hay una tendencia a que la puntuación sea mayor en el grupo de animales de preconditionamiento.

6.7.- Evolución de la presión intracraneal

6.7.1.- Modelo de hepatectomía hiperextendida

En ambos grupos se midió la PIC a las 6, 12 y 24 horas de la cirugía observando un aumento gradual de la misma. Hay cierta tendencia a que ese aumento sea mayor en el grupo control pero no alcanza significación estadística. (Tabla 2)

	PIC 6h	PIC 12h	PIC 24h
Control	17.00 \pm 19.97	11.50 \pm 2.12	18.00 \pm 4.24
Precondicionamiento	12.00 \pm 7.07	11.00 \pm 4.24	15.00
p	0.76	1.00	0.48

Tabla. 2 Evolución de la PIC a lo largo del experimento en ambos grupos.

6.7.2.- Modelo de hepatectomía extendida

En este modelo se monitorizó la PIC antes de la cirugía, inmediatamente después de la resección, a las 3, 6, 12 y 24 horas. Se objetivó un aumento progresivo en ambos grupos sin que hubiera diferencias estadísticamente significativas entre ellos. (Tabla 3)

	PIC b	PIC post	PIC 3h	PIC 6H	PIC 12h	PIC 24h
Control	9.00±4.74	12.20±2.49	12.40±2.30	12.80±1.30	12.20±3.63	16.25±5.43
Precondicionamiento	12.40±1.51	10.40±2.30	11.00±3.93	13.80±6.05	12.80±2.16	20.67±4.61
p	0.19	0.34	0.74	0.75	0.59	0.27

Tabla 3 Evolución de la PIC durante los experimentos en ambos grupos.

6.8.- Correlaciones

6.8.1.- Correlación entre presión portal y flujo

a.- En el modelo de hepatectomía hiperextendida, no se observó que la presión portal después de la resección tuviera una relación estadísticamente significativa con el flujo portal, flujo portal por 100 gramos, flujo arterial, flujo arterial por 100 gramos en ese momento al aplicar el índice de correlación Rho de Spearman. Tampoco se evidenció una relación con los índices de pulsatilidad portal y arterial. La presión portal tuvo una correlación directa con el gradiente de presión portosistémico (coef Rho de Spearman 0.835 $p < 0.01$). (Ver anexo 11.14.1.) (Fig. 85)

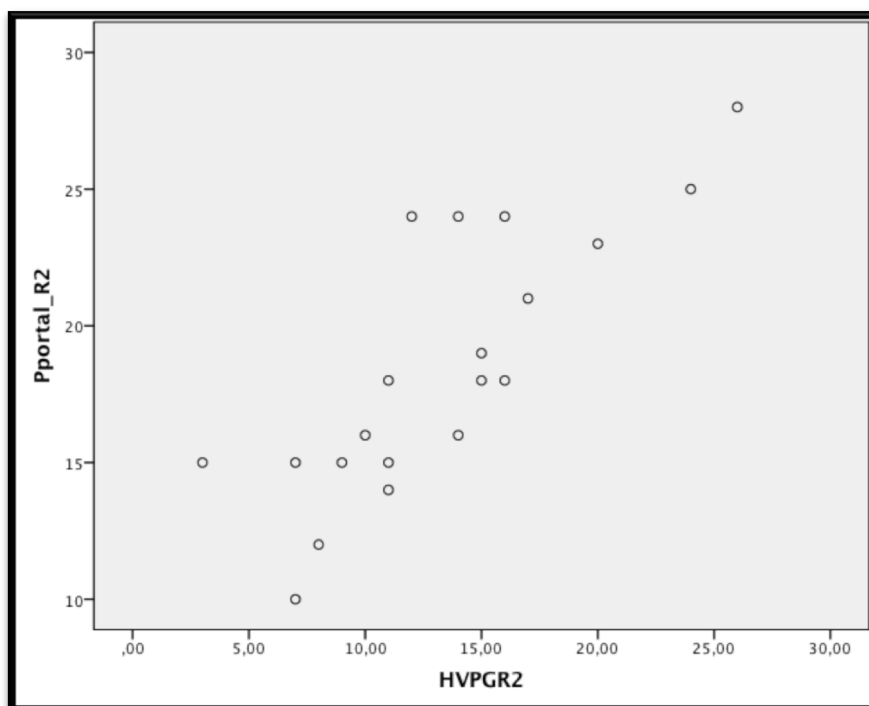


Fig. 85 Gráfico que muestra la correlación entre presión portal y gradiente de presión portosistémico (HVPGR); R2= post-resección. (coef Rho Spearman 0.83 $p < 0.01$)

b.- En el modelo de hepatectomía extendida, tampoco se objetivó una relación de la presión portal después de la resección con el flujo portal y arterial en valores absolutos ni ponderados por peso ni con el flujo hepático total. Los índices de pulsatilidad arterial y portal, tampoco se modificaron con la presión portal. En este caso no se pudo objetivar la relación de la presión portal con el gradiente de presión portosistémico.

Al unificar los animales de los dos modelos de hepatectomía hiperextendida y extendida, se objetivó una correlación de la presión portal postresección y el flujo arterial por 100g (coef Rho de Spearman 0.43 $p=0.02$) y con el flujo portal por 100g (Rho de Spearman 0.524 $p<0.01$). En este caso también se demostró el impacto directo en el gradiente de presión portosistémico (coef Rho de Spearman 0.845 $p<0.01$). (Fig. 86)

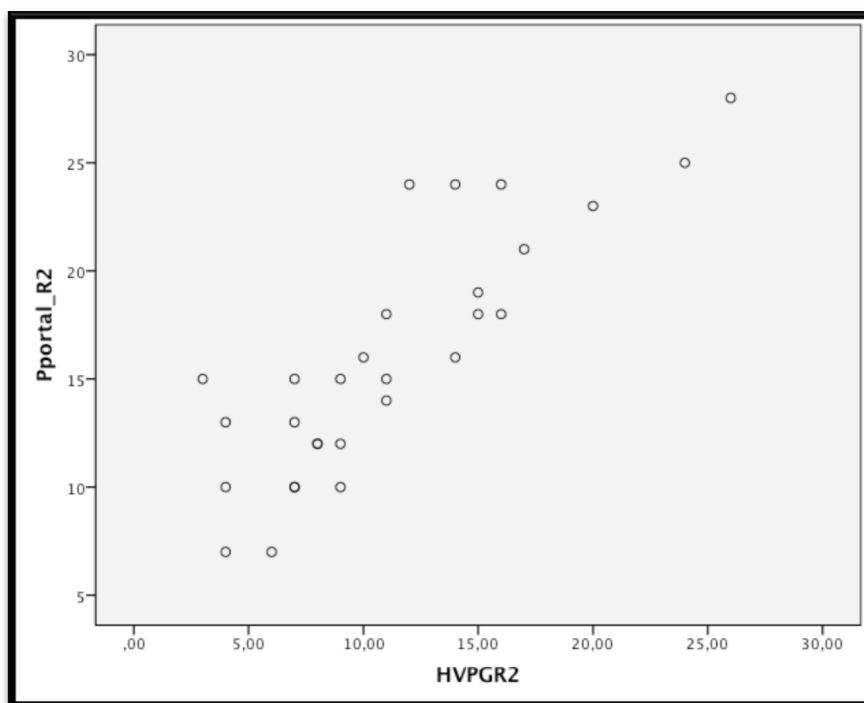


Fig. 86 Gráfico mostrando la relación entre presión portal (Pportal) y el gradiente de presión portosistémico (HVPGR): R2= post-resección. (coef Rho de Spearman 0.84 $p<0.01$)

6.8.2.- Correlación entre presión portal y daño histológico

No se consiguió demostrar una correlación entre la presión portal postresección y el daño histológico en ese momento ni a las 24 horas en el modelo de hepatectomía hiperextendida, sin embargo, al analizar cada una de las variables, se objetivó una relación con la congestión sinusoidal a las 24 horas (coef Rho de Spearman 0.52 $p=0.05$).

En el modelo de hepatectomía extendida no se observó ninguna relación entre la presión portal post-resección y el daño histológico.

Al unificar todos los animales, se detectó una relación entre la presión portal post-resección y el desprendimiento endotelial post-resección (coef Rho de Spearman 0.42 $p=0.02$). Además, casi se objetiva relación con el daño histológico en ese momento (coef Rho de Spearman 0.35 $p=0.07$). (Ver Anexo 11.14.2)

6.8.3.- Correlación entre presión portal y función hepática

En el grupo de animales con la máxima resección se objetivó una correlación inversa de la presión portal y el PDR después de la resección (coef Rho de Spearman -0.47 $p=0.08$) pero no con el PDR ni con el INR a las 24 horas.

En el grupo de animales con resección del 70% no se evidenció ninguna relación de la presión portal con la función hepática medida con el PDR ni el INR.

Tampoco se consiguió demostrar ninguna correlación al unificar ambos grupos de animales. En este caso se evidenció que al aumentar la presión portal después de la

resección se producía un incremento en el INR (coef Rho de Spearman 0.55 $p=0.01$).
(ver Anexo 11.14.3) (Fig. 87)

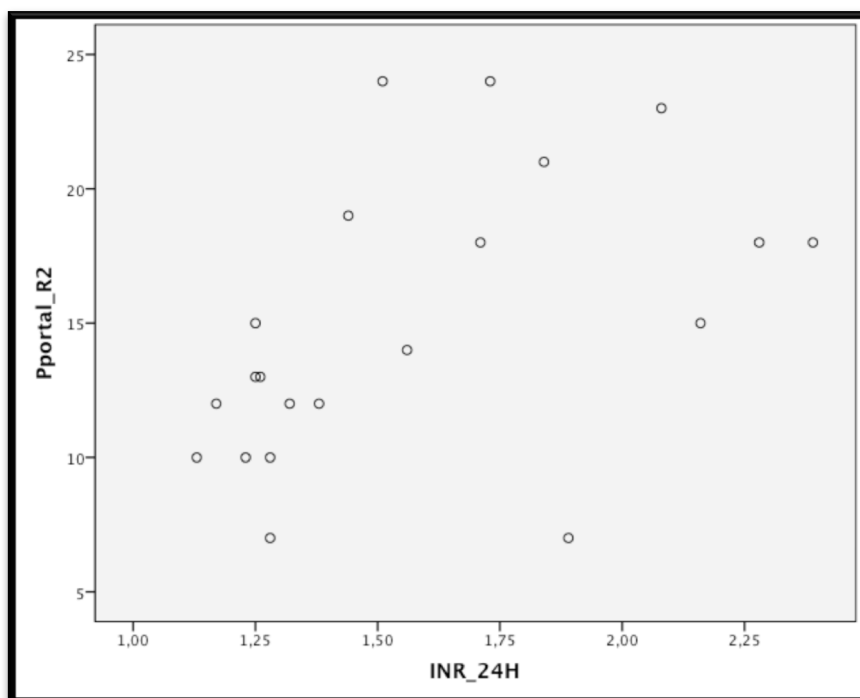


Fig. 87 Gráfica mostrando la relación entre el INR a las 24 horas y la presión portal post-resección (Pportal_R2). (coef Rho Spearman 0.55 $p=0.01$)

6.8.4.- Correlación entre presión portal e índice de proliferación

El estudio del Ki-67 sólo se completó en el modelo de hepatectomía hiperextendida. No se evidenció relación de la presión portal con el índice de proliferación Ki-67. (Ver Anexo 11.14.4)

6.8.5.- Estudio del índice de pulsatilidad portal

El índice de pulsatilidad portal (PIp) después de la resección en el grupo de hepatectomía hiperextendida, fue mayor en el grupo de tratamiento. El PIp no se relacionó con la presión portal pero si con el flujo portal (post-resección: coef Rho de Spearman -0.76 con una $p < 0.01$), índice de pulsatilidad arterial post-resección (coef Rho de Spearman -0.62 con una $p = 0.01$), flujo hepático total post-resección (coef Rho de Spearman -0.68 con una $p < 0.01$), PDR post-resección (coef Rho de Spearman 0.8 con una $p < 0.01$), Ki-67 a las 24 horas (coef Rho de Spearman 0.81 con una $p = 0.02$)

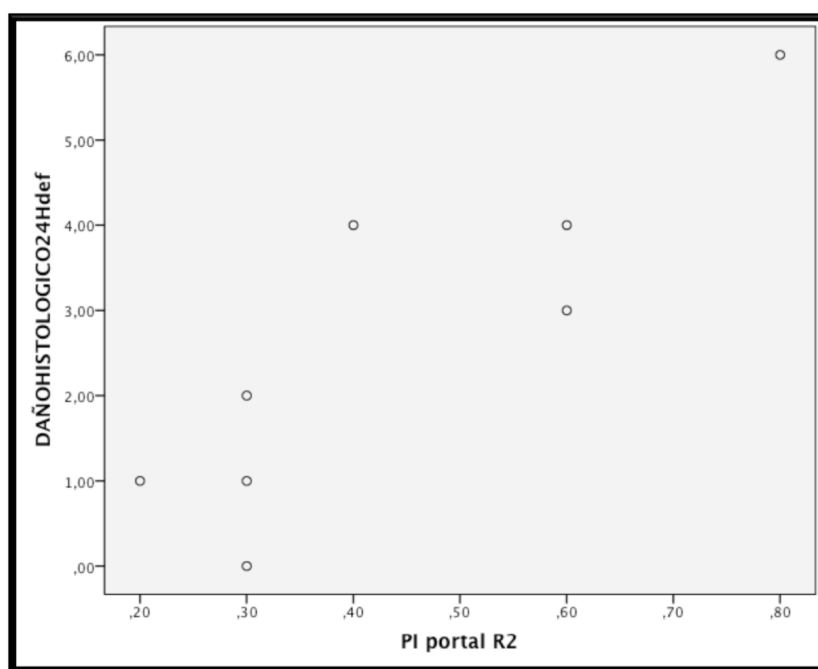


Fig. 88 Gráfica mostrando la relación entre PIp post-resección y el daño histológico en el modelo de hepatectomía extendida. (coef Rho de Spearman 0.86 $p < 0.01$)

En el grupo de hepatectomía 70% no hubo diferencias entre grupos respecto al PIp. Se objetivó una relación directa con el daño histológico a las 24 horas (coef Rho de

Spearman 0.85 $p<0.01$) (Fig. 88), con la PIC a las 24 horas (coef Rho de Spearman 0.84 $p=0.03$), con el PDR a las 24 horas (coef Rho de Spearman 0.88 $p=0.02$), con el PI arterial post-resección (coef Rho de Spearman -0.82 $p=0.02$), flujo arterial post-resección (coef de correlación 0.79 $p=0.01$), flujo arterial por 100g post-resección (coef Rho de Spearman 0.98 $p<0.01$) y con el flujo portal por 100g (coef Rho de Spearman 0.92 $p<0.01$).

Al unificar los dos grupos de animales se confirma la relación con el daño histológico a las 24 horas (coef Rho de Spearman 0.48 $p=0.03$), con la PIC a las 24 horas (coef Rho de Spearman 0.76 $p=0.02$), Ki-67 a las 24 horas (coef Rho de Spearman 0.83 $p=0.01$), PDR a las 24 horas (coef Rho de Spearman 0.70 $p<0.01$), flujo portal post-resección (coef Rho de Spearman -0.45 $p=0.02$), PI arterial post-resección (coef Rho de Spearman -0.62 $p<0.01$), FHT (coef Rho de Spearman -0.39 $p=0.04$), PDR post-resección (coef Rho de Spearman 0.69 $p<0.01$). (Ver anexo 11.14.5)

6.8.6.- Estudio del índice de pulsatilidad arterial

En los animales sometidos a una hepatectomía del 90%, se objetivó una relación del PI arterial después de la resección con el daño histológico a las 24 horas (coef Rho de Spearman -0.90 $p<0.01$), PIportal post-resección (coef Rho de Spearman -0.62 $p=0.01$), flujo arterial post-resección (coef Rho de Spearman -0.80 $p<0.01$), flujo arterial post-resección por 100g (coef Rho de Spearman -0.59 $p=0.01$), INR a las 24h (coef Rho de Spearman 0.91 $p=0.00$).

En el grupo animales en los que se realizó una hepatectomía del 70%, se objetivó una relación con el PI portal post-resección (coef Rho de Spearman -0.82 $p=0.02$), flujo

arterial post-resección (coef Rho de Spearman -0.93 $p<0.01$), PDR post-resección (coef Rho de Spearman -0.90 $p<0.01$), flujo portal post-resección por 100g (coef Rho de Spearman -0.94 $p<0.01$).

Al agrupar los animales de ambos modelos experimentales observamos las siguientes relaciones: daño histológico a las 24 horas (coef Rho de Spearman -0.66 $p<0.01$), PI portal post-resección (coef Rho de Spearman -0.62 $p<0.01$), flujo arterial post-resección (coef Rho de Spearman -0.81 $p<0.01$), flujo arterial post-resección por 100g (coef Rho de Spearman -0.45 $p=0.03$). (Ver Anexo 11.14.6)

6.8.7.- Estudio del flujo arterial post-resección

En el grupo de animales del modelo de hepatectomía 90%, se objetivó una relación del flujo arterial post-resección con el flujo portal post-resección (coef Rho de Spearman 0.55 $p=0.01$), PI arterial post-resección (coef Rho de Spearman -0.80 $p<0.01$), FHT post-resección (coef Rho de Spearman 0.64 $p<0.01$), flujo arterial por 100g post-resección (coef Rho de Spearman 0.92 $p<0.01$), flujo portal post-resección por 100g (coef Rho de Spearman 0.46 $p=0.04$), INR a las 24 horas (coef Rho de Spearman -0.79 $p<0.01$).

En los animales sometidos a una hepatectomía 70% se objetivó relación con el PI portal post-resección (coef Rho de Spearman 0.79 $p=0.01$), PI arterial post-resección (coef Rho de Spearman -0.93 $p<0.01$), PDR post-resección (coef Rho de Spearman 0.77 $p<0.01$), flujo arterial post-resección por 100g (coef Rho de Spearman 0.93 $p<0.01$), flujo portal post-resección (coef Rho de Spearman 0.76 $p=0.01$). (Fig. 89)

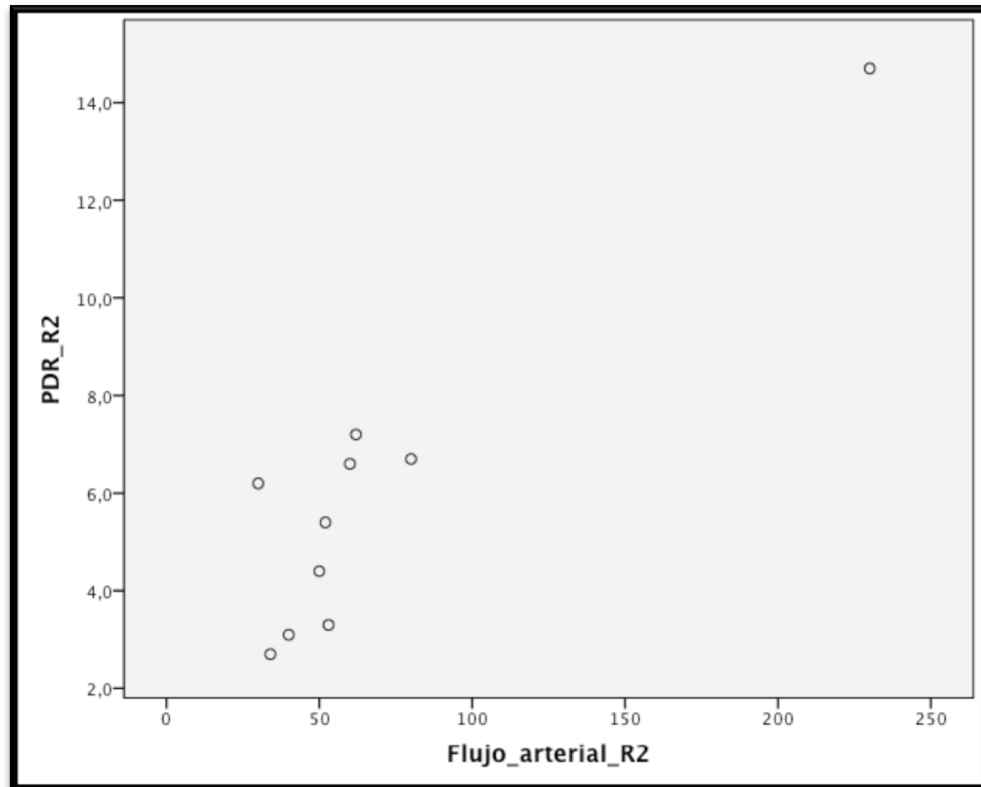


Fig. 89 Diagrama de dispersión mostrando la relación del flujo arterial post-resección y el PDR post-resección. (coef Rho de Spearman 0.87 $p=0.01$)

Al agrupar todos los animales se objetiva una relación con el flujo portal post-resección (coef Rho de Spearman 0.37 $p=0.04$), PI arterial post-resección (coef Rho de Spearman -0.81 $p<0.01$), FHT post-resección (coef Rho de Spearman 0.500 $p<0.01$), flujo arterial por 100g post-resección (coef Rho de Spearman 0.75 $p<0.01$). (Ver Anexo 11.14.7)

6.8.8.- Estudio del flujo hepático total post-resección

En el modelo de hepatectomía hiperextendida se observó una relación del FHT post-resección con el PDR a las 24 horas (coef Rho de Spearman -0.73 $p=0.01$), PI portal post-resección (coef Rho de Spearman -0.68 $p<0.01$), flujo portal post-resección (coef

Rho de Spearman 0.99 $p<0.01$), flujo arterial post-resección (coef Rho de Spearman 0.641 $p<0.01$), PDR post-resección (coef Rho de Spearman -0.54 $p=0.04$), gradiente de presión portosistémico (coef Rho de Spearman -0.66 $p=0.01$).

En el grupo de animales sometidos a una hepatectomía extendida se observaron las siguientes relaciones del FHT post-resección: daño histológico 24 horas (coef Rho de Spearman 0.77 $p<0.01$), flujo portal post-resección (coef Rho de Spearman 0.89 $p<0.01$), flujo portal post-resección por 100g (coef Rho de Spearman 0.71 $p=0.03$), INR a las 24 horas (coef Rho de Spearman -0.71 $p=0.03$).

Al agrupar los animales de ambos modelos se objetivaron las siguientes relaciones del FHT con : PI portal post-resección (coef Rho de Spearman -0.39 $p=0.04$), flujo portal postresección (coef Rho de Spearman 0.96 $p<0.01$), flujo arterial post-resección (coef Rho de Spearman 0.50 $p<0.01$), flujo arterial post-resección por 100g (coef Rho de Spearman 0.37 $p=0.04$), flujo portal post-resección por 100g (coef Rho de Spearman 0.55 $p<0.01$). (Ver Anexo 11.14.8)

6.8.9.- Estudio del flujo arterial post-resección por 100g

En el grupo de animales del modelo de hepatectomía hiperextendida se observaron las siguientes relaciones del flujo arterial post-resección por 100g: flujo portal post-resección (coef Rho de Spearman 0.63 $p<0.01$), PI arterial post-resección (coef Rho de Spearman -0.59 $p=0.01$), flujo arterial post-resección (coef Rho de Spearman 0.92 $p<0.01$), flujo hepático total post-resección (coef Rho de Spearman 0.69 $p<0.01$), flujo portal post-resección por 100g (coef Rho de Spearman 0.61 $p<0.01$) y con el INR a las 24 horas (coef Rho de Spearman -0.72 $p<0.01$). (Ver Anexo 11.14.9) (Fig. 90)

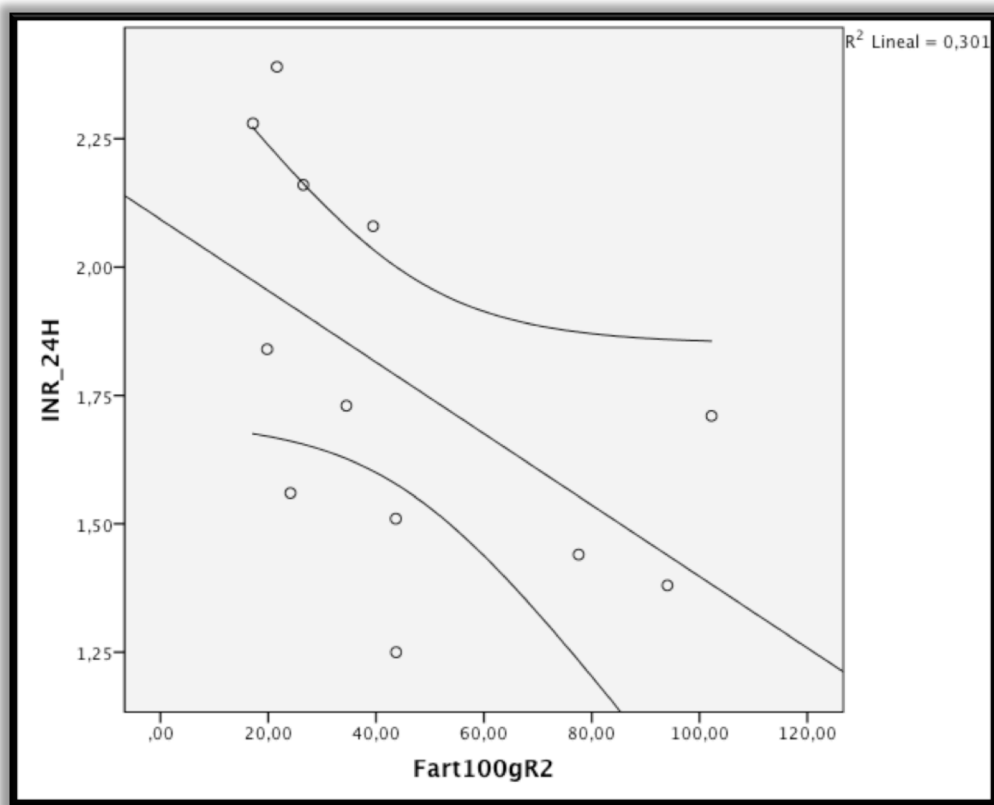


Fig. 90 Gráfico de dispersión mostrando la relación entre el flujo arterial por 100g post-resección (Fart100gR2) con el INR a las 24 horas. (coef Rho de Spearman -0.72 $p < 0.01$)

Al estudiar el flujo arterial post-resección por 100g en el grupo de animales sometidos a hepatectomía 70%, observamos las siguientes relaciones: daño histológico post-resección (coef Rho de Spearman 0.77 $p = 0.02$), PDR a las 24 horas (coef Rho de Spearman 0.81 $p = 0.01$), PI portal post-resección (coef Rho de Spearman 0.98 $p < 0.01$), flujo arterial post-resección (coef d Rho de Spearman 0.93 $p < 0.01$), PDR post-resección (coef Rho de Spearman 0.71 $p = 0.03$), flujo portal post-resección por 100 gramos (coef Rho de Spearman 0.86 $p < 0.01$). (Fig. 91)

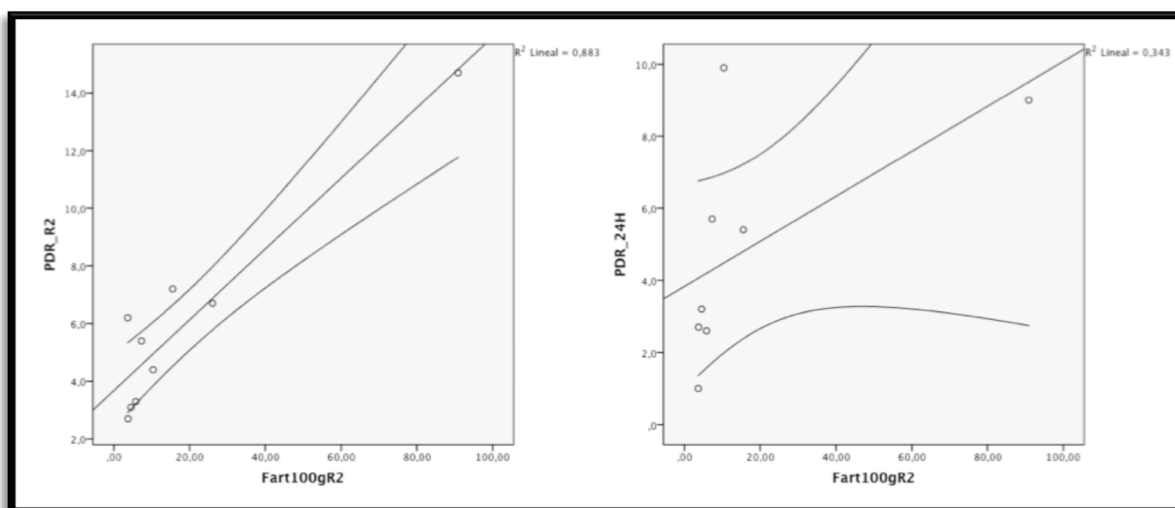


Fig. 91 Gráfico de dispersión mostrando la relación entre el flujo arterial por 100g post-resección (Fart100gR2) y el PDR post-resección (coef Rho de Spearman 0.71 $p=0.03$) y a las 24 horas (coef Rho de Spearman 0.81 $p=0.01$).

En el estudio del flujo arterial post-resección por 100g realizado al unificar ambos grupos de animales, encontramos las siguientes relaciones: daño histológico post-resección (coef Rho de Spearman 0.39 $p=0.04$), PI arterial post-resección (coef Rho de Spearman - 0.45 $p=0.03$), flujo arterial post-resección (coef Rho de Spearman 0.75 $p<0.01$), FHT post-resección (coef Rho de Spearman 0.37 $p=0.04$), KI-67 post-resección (coef Rho de Spearman -0.66 $p<0.01$), gradiente de presión portosistémico post-resección (coef Rho de Spearman 0.38 $p=0.04$), flujo portal post-resección por 100g (coef Rho de Spearman 0.76 $p<0.01$). (Ver Anexo11.14.9)

6.8.10.- Estudio del flujo portal post-resección

En el grupo de animales en que se realizó una hepatectomía del 90% se observaron las siguientes relaciones del flujo portal post-resección con: PDR a las 24 horas (coef Rho de Spearman -0.74 $p=0.01$), PI portal post-resección (coef Rho de Spearman - 0.76 $p<0.01$), flujo arterial post-resección (coef Rho de Spearman 0.55 $p=0.01$), FHT

post-resección (coef Rho de Spearman 0.99 $p<0.01$), PDR medido después de la resección (coef Rho de Spearman -0.56 $p=0.03$), flujo arterial post-resección por 100g (coef Rho de Spearman 0.63 $p<0.01$), flujo portal post-resección por 100g (coef Rho de Spearman 0.89 $p<0.01$).

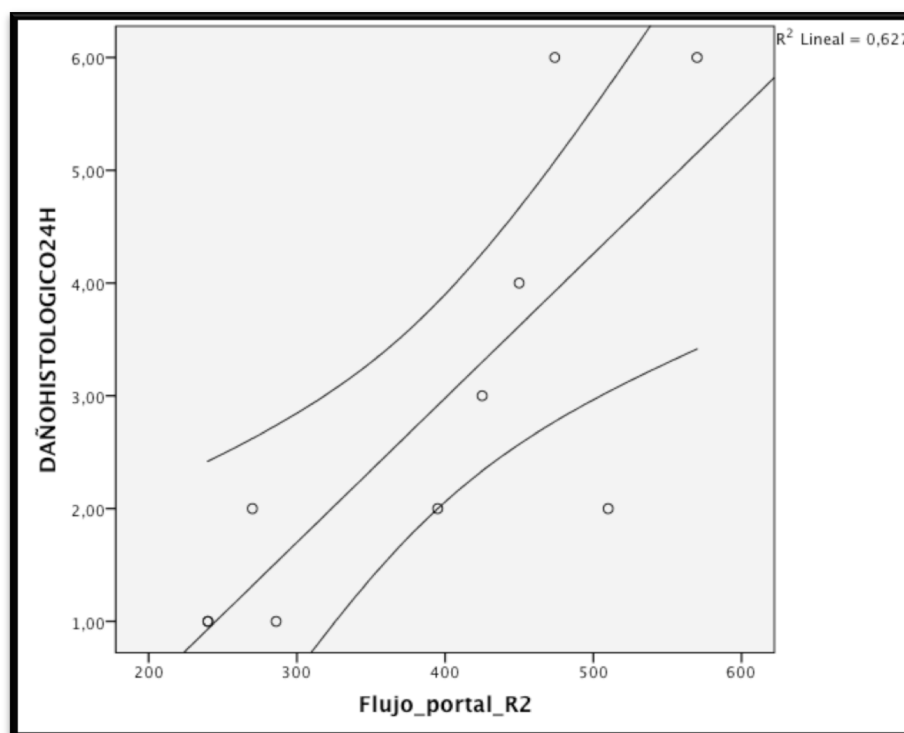


Fig. 92 Gráfico de dispersión mostrando la relación entre el flujo portal post-resección y el daño histológico a las 24 horas. (coef Rho de Spearman 0.81 $p<0.01$).

En el grupo de animales del modelo de hepatectomía extendida se observaron las siguientes relaciones: daño histológico a las 24 horas (coef Rho de Spearman 0.81 $p<0.01$), FHT (coef Rho de Spearman 0.89 $p<0.01$), INR a las 24 horas de la resección (coef Rho de Spearman -0.70 $p=0.03$). (Fig. 92)

Al agrupar los animales de los dos modelos objetivamos las siguientes relaciones: PI portal post-resección (coef Rho de Spearman -0.45 $p=0.02$), flujo arterial post-

resección (coef Rho de Spearman 0.37 $p=0.04$), FHT post-resección (coef Rho de Spearman 0.96 $p<0.01$), PDR post-resección (coef Rho de Spearman -0.44 $p=0.02$), flujo portal post-resección por 100g (coef Rho de Spearman 0.56 $p<0.01$).

6.8.11.- Estudio del flujo portal por 100g post-resección

El flujo portal post-resección por 100g presentaba las siguientes relaciones en el modelo de hepatectomía hiperextendida: PDR a las 24 horas (coef Rho de Spearman -0.77 $p<0.01$), PI portal post-resección (coef Rho de Spearman -0.58 $p=0.01$), flujo portal post-resección (coef Rho de Spearman 0.89 $p<0.01$), flujo arterial post-resección (coef Rho de Spearman 0.46 $p=0.04$), FHT post-resección (coef Rho de Spearman 0.88 $p<0.01$), flujo arterial post-resección por 100g (coef Rho de Spearman 0.61 $p<0.01$).

En el modelo de hepatectomía extendida se observaron estas relaciones: PDR a las 24 horas (coef Rho de Spearman 0.69 $p=0.05$), PI portal post-resección (coef Rho de Spearman 0.92 $p<0.01$), PI arterial post-resección (coef Rho de Spearman -0.94 $p<0.01$), flujo arterial post-resección (coef Rho de Spearman 0.76 $p=0.01$), FHT post-resección (coef Rho de Spearman 0.71 $p=0.03$), PDR post-resección (coef Rho de Spearman 0.68 $p=0.04$), flujo arterial por 100g post-resección (coef Rho de Spearman 0.86 $p<0.01$).

Al estudiar los animales de los dos modelos juntos objetivamos las siguientes relaciones: daño histológico post-resección (coef Rho de Spearman 0.41 $p=0.03$), presión portal post-resección (coef Rho de Spearman 0.52 $p<0.01$), flujo portal post-resección (coef Rho de Spearman 0.56 $p<0.01$), FHT post-resección (coef Rho de

Spearman 0.55 $p<0.01$), Flujo arterial post-resección por 100g (coef Rho de Spearman 0.76 $p<0.01$), Ki-67 post-resección (coef Rho de Spearman -0.61 $p=0.01$), gradiente de presión portosistémico post-resección (coef Rho de Spearman 0.46 $p=0.01$), INR a las 24 horas(coef Rho de Spearman 0.59 $p<0.01$).(Ver Anexo 11.14.11)

6.8.12.- Estudio según porcentaje de hipertrofia post-embolización

Del estudio del porcentaje de hipertrofia conseguido con la embolización portal no se obtuvieron relaciones estadísticamente significativa con las variables estudiadas ni en los modelos de hepatectomía hiperextendida y extendida por separado, ni al agruparlos.

7.- Limitaciones del estudio.

El Síndrome de “Small for Size” se caracteriza por hallazgos clínicos que aparecen en el postoperatorio de la cirugía hepática con remanente pequeño y de los trasplantes con injertos hepáticos parciales o pequeños.

Sin embargo, el Síndrome de “Small for Flow” se caracteriza por alteraciones que aparecen en el intraoperatorio, que tienen una manifestación en el postoperatorio inmediato y que reflejan la necesidad de poner en marcha maniobras de modulación portal para evitar el desarrollo de una insuficiencia hepática posthepatectomía.

Nuestro modelo es reproducible y válido para el estudio de las alteraciones hemodinámicas, histológicas y funcionales del SFFS. Al tratarse de un modelo agudo, podemos sacar conclusiones de lo que acontece durante el perioperatorio pero no sabemos el impacto de nuestras maniobras en la supervivencia final de los animales y en la función hepática a medio plazo.

Un estudio de supervivencia, con mayor número de animales podría ayudar a conseguir mayores diferencias estadísticamente significativas y aportaría datos sobre el impacto de estas medidas en la supervivencia.

8.- Discusión.

La hepatectomía parcial produce una serie de cambios hemodinámicos en el hígado remanente que ponen en funcionamiento el mecanismo de regeneración hepática(209) mediante la activación de numerosos genes y la producción de óxido nítrico y otras citoquinas y factores de crecimiento.

Cuando el volumen de parénquima remanente no es capaz de adaptarse a la nueva situación hemodinámica, bien porque hay una gran discrepancia entre la masa hepática y el flujo portal que recibe, bien porque el parénquima remanente tenga alteraciones estructurales que disminuyan su capacidad de adaptabilidad al hiperflujo, se produce una situación de hipertensión portal que dificulta el proceso de regeneración hepática(209) y puede conducir a una insuficiencia hepática y finalmente a la muerte.

La utilización de injertos parciales en el trasplante hepático, se vio limitada por la aparición del síndrome de “Small for Size”, caracterizado por la aparición de coagulopatía, ascitis intratable y encefalopatía. La aparición del SFSS se asoció con el uso de injertos demasiado pequeños para el receptor (pequeño para el tamaño, es la traducción de Small for Size)(99, 210).

El estudio de la fisiopatología del SFSS dio como resultado el conocimiento de otros factores implicados en la aparición del síndrome como un drenaje venoso defectuoso, ciertas características del injerto como la esteatosis y ciertas características del receptor como la puntuación MELD.(101) Sin embargo, fue la descripción del hiperaflujo portal por diferentes autores, el hecho que más ha ayudado en el diseño de estrategias para prevenir la aparición del SFSS(31, 34, 43, 158).

La utilización de técnicas de modulación del flujo portal basadas en la medición y modulación intraoperatoria del flujo y presión portales, han demostrado su eficacia en el trasplante hepático con injerto proveniente de donante vivo. De esta manera se ha conseguido superar los límites de tamaño que se consideraban seguros(156). Kiuchi describió cómo disminuía la supervivencia de los injertos cuando la proporción entre el peso del injerto y el peso del receptor (GWRW) era menor de 0.8%(40, 179), por lo que este fue el límite de seguridad asumido hasta la fecha. Sin embargo, en los últimos años varios grupos han publicado sus experiencias rebajando este límite de seguridad mediante la aplicación de medidas de modulación portal(156, 179, 180, 211-214).

La insuficiencia hepática post-hepatectomía(35) es un conjunto de síntomas y signos muy similares a los que se presentan en el SFSS. La aparición de ascitis, coagulopatía y encefalopatía se asoció con un volumen remanente hepático demasiado pequeño por lo que también, se pusieron límites de volumen en el campo de la resección hepática. Se considera que un remanente hepático menor del 20% del volumen total, en caso de hígado sano, 30% en caso de hígado con esteatosis o 40% en caso de hígados con fibrosis expone a mayor probabilidad de desarrollar IHPH(84, 103). Existe una tendencia actual a utilizar la relación del peso del remanente con el peso del paciente, de una forma parecida al GWRW, habiéndose establecido un porcentaje del 0.5% como límite de seguridad(207, 215). Una vez más el tamaño se impone como criterio pronóstico para el desarrollo del síndrome.

La aparición de hemorragia perisinusoidal y periportal, edema periportal y periseptal, congestión sinusoidal y , en los estadios tardíos, vasoconstricción arterial con aparición de colangitis isquémica(41, 55, 102) sucede tanto en el SFSS como en la

IHPH. Estas alteraciones estructurales aparecen precozmente y parecen relacionadas con el hiperaflujo portal al que se enfrenta una masa sinusoidal reducida(105).

La IHPH y el SFSS comparten, por tanto, su fisiopatología y su clínica por lo que muchos autores han pasado a englobar las dos entidades dentro del SFSS(41, 42, 117).

Sin embargo, estos conceptos no son capaces de explicar por qué pacientes que son sometidos a resecciones hepáticas que cumplen los límites de seguridad relacionados con el volumen hepático remanente, sufren la aparición de SFSS. De manera inversa, tampoco proporciona aclaración ante aquellos pacientes que sobrepasan los límites de seguridad y en los que no se desarrolla el SFSS.

El diagnóstico del SFSS es postoperatorio y una vez establecido el éxito del tratamiento está condicionado a la reversibilidad de las alteraciones estructurales que ya se han instaurado.

El SFSS no es capaz de dar una explicación completa de la fisiopatología que lo provoca y , además, no proporciona la posibilidad de establecer medidas eficaces de tratamiento ya que estas dependerán de la reversibilidad de los cambios que ya se han producido(44).

Debido a que los cambios hemodinámicos que acontecen durante la cirugía determinan el desarrollo posterior de las alteraciones estructurales que conducirán a la aparición del SFSS, necesitamos un nuevo enfoque del problema que nos proporcione un diagnóstico precoz y una oportunidad de tratamiento y de evaluación, en tiempo real, de la eficacia de ese tratamiento.

Con ese fin acuñamos el término de “Small for Flow” que aporta una explicación de la fisiopatología más precisa, un diagnóstico intraoperatorio y la posibilidad de comprobar la eficacia del tratamiento durante la cirugía(44).

El síndrome de “Small for Flow” (pequeño para el flujo) es un concepto nuevo que se basa en hallazgos intraoperatorios. Mediante la medición de flujos y presión portales y del flujo arterial hepático, se puede detectar como el hiperaflujo portal condiciona un deterioro en el flujo arterial y un aumento en la presión portal.

Una vez detectada la presencia del SFFS debemos establecer una serie de medidas escalonadas hasta que comprobemos la resolución del desajuste hemodinámico(53, 156).

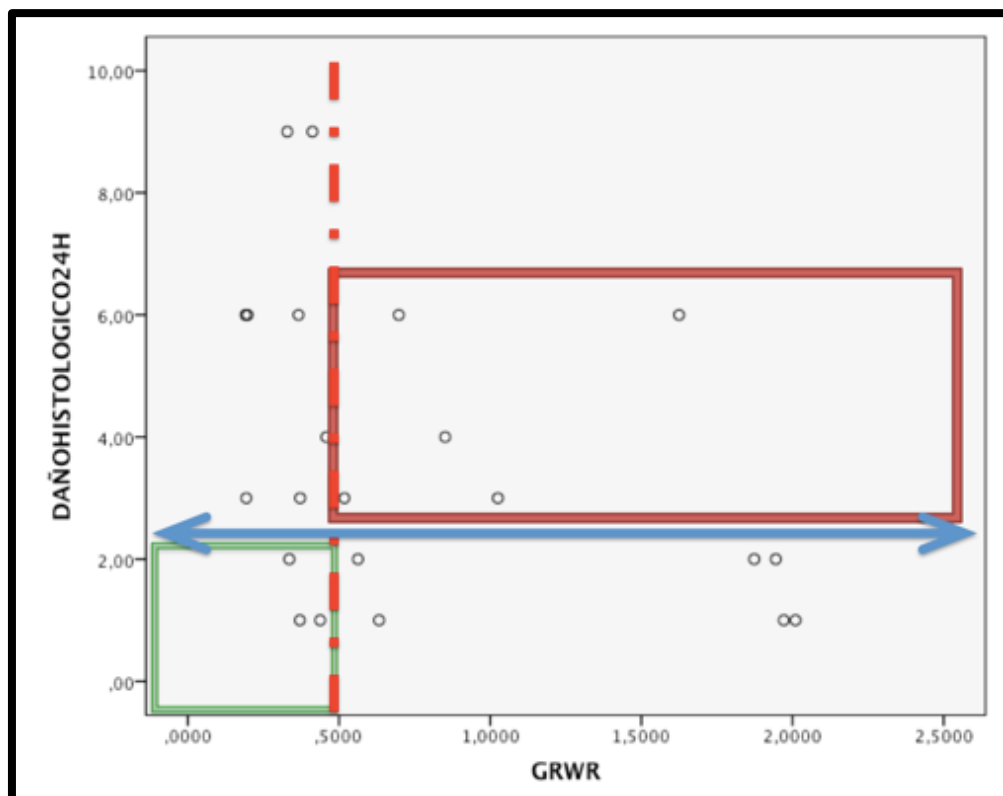


Fig. 93 Gráfico que muestra en verde aquellos animales por debajo del límite de seguridad establecido por el criterio de tamaño GRWR 0.5% que no presentaron daño histológico significativo y en rojo, aquellos animales que estando dentro de los límites de seguridad presentaron daño histológico significativo.

Relegar el tamaño a un segundo plano frente al flujo, proporciona una nueva línea de trabajo para expandir los límites de seguridad en la cirugía hepática. No sólo bajando los límites mínimos de parénquima remanente necesario, sino también aumentando ese límite en caso de hígados con una estructura alterada que no sea capaz de adaptarse a los cambios hemodinámicos que acontecen después de la resección (Fig. 93).

El concepto de SFFS ha sido recientemente evaluado por un grupo de Taiwan que diseñó un estudio para estudiar la capacidad de predicción de la función del injerto de la presión y flujo portales frente a la del tamaño del injerto(216). Las conclusiones de este trabajo describen cómo el flujo portal es mejor predictor que el GWRW.

Una estrategia que se ha postulado para prevenir el desarrollo del SFFS es el “Precondicionamiento regenerativo”. Este concepto predice que el mismo volumen de masa hepática tolera mejor la resección si los hepatocitos se encuentran dentro del ciclo proliferativo(191), Nagano propuso la embolización portal como “Precondicionamiento regenerativo” previo a la cirugía y demostró una mejor tolerancia del parénquima a la resección(144). Sin embargo, no estudió la capacidad de esta medida para atenuar los cambios hemodinámicos y evitar las alteraciones histológicas descritas en el SFFS.

En las siguientes secciones comprobaremos como los modelos utilizados en nuestra investigación reproducen los cambios del SFFS y evaluaremos la eficacia del “Precondicionamiento regenerativo”, realizado mediante la embolización portal 24 horas antes de la cirugía, para atenuar las alteraciones hemodinámicas, estructurales y funcionales del SFFS.

8.1.- Descripción del Síndrome de “Small for FLOW” en nuestro modelo

El síndrome de Small for Flow se caracteriza por un aumento del flujo portal por encima de 250mL/min/100g (158, 159) y/o un aumento de la presión portal por encima de 20 mm de Hg(162, 163, 217). Estas alteraciones hemodinámicas provocan cambios inmediatos en la estructura hepática que deterioran la capacidad regenerativa del parénquima remanente(105) y la función hepática.

En nuestro modelo de **hepatectomía secuencial**, resecamos segmento a segmento hasta completar una resección del 80% del parénquima hepático. La medición de los flujos portales y arteriales así como de la presión portal a lo largo de la cirugía nos ha permitido describir la relación entre los cambios hemodinámicos y el remanente hepático.

A medida que disminuía el remanente hepático hemos observado como el flujo portal en números totales disminuye ya que la masa sinusoidal se reduce drásticamente y no es capaz de absorber todo el flujo portal que existía previo a la cirugía. Consecuencia de esta discrepancia entre masa hepática y flujo portal se produce un incremento en la presión portal. En este modelo la presión portal no alcanza el límite de los 20mm de Hg, debido probablemente a que los animales al final de la cirugía se encontraban hipovolémicos al tratarse de una técnica que producía mayor pérdida hemática que la técnica utilizada en los otros dos modelos.

El flujo portal y arterial en números totales, disminuyen a lo largo de las segmentectomías, cuando ponderamos el flujo portal por 100 gramos de peso de hígado remanente, observamos cómo se produce un hiperaflujo portal llegando a ser

al final de la cirugía tres veces superior al inicial y alcanzando los 379mL/min/100g que está muy por encima del límite de seguridad que establece el concepto de SFSS.

Paralelo a este aumento del flujo portal, observamos como disminuyen el porcentaje del FHT que depende de la arteria (16.92 ± 4.79 % al principio vs 8.97% al final de la cirugía) lo que traduce el estado de dearterialización descrito por otros autores en el SFSS(41) y que puede ser la causa de la colangitis isquémica que aparece en los estados avanzados del síndrome.

El aumento del flujo portal asociado a la reducción de sinusoides disponibles produce alteraciones en la microcirculación que se reflejan en un aumento del gradiente portosistémico (desde 1.87 ± 1.88 mm de Hg hasta 6.62 ± 3.58 mm de Hg $p < 0.01$). El gradiente portosistémico en nuestros modelos, tiene una correlación muy buena con la presión portal (coef Rho de Spearman 0.84 $p < 0.01$) por lo que en la práctica clínica, puede resultar más seguro y práctico la medición intraoperatoria del gradiente de presión portosistémico a través de un acceso venoso central, que la medición de la presión portal que requiere punción directa de la vena porta o la canalización de una vena yeyunal con los riesgos que ello puede acarrear.

El estudio de las biopsias tomadas cinco minutos después de cada segmentectomía, mostraban ya las alteraciones histológicas, lo que nos confirma lo precoz del daño. Los hallazgos de estas biopsias mostraban dilatación sinusoidal al principio de la cirugía que se fue agravando con las segmentectomías apareciendo en las últimas fases de esta la hemorragia intersticial. La evolución del daño histológico a lo largo de la cirugía pone en relación los cambios estructurales con el descenso en el volumen hepático remanente, y cómo la intensidad de los mismos está relacionada con ese volumen.

Estos hallazgos son compatibles con los descritos en el SFSS y, con este modelo, hemos podido demostrar la precocidad de su aparición y la relación de su intensidad con la masa remanente.

El modelo de **hepatectomía hiperextendida** supone una resección del 90% del parénquima hepático y consideramos por tanto que es difícilmente compatible con la vida debido a la escasa masa hepatocitaria. Sin embargo, este modelo nos sirve para reproducir las alteraciones del SFSS de una manera muy pronunciada y poder estudiar la eficacia del “Precondicionamiento regenerativo” en modular los cambios hemodinámicos e histológicos.

En el grupo control, la presión portal aumenta después de la cirugía, presentando la mayoría de los animales una presión portal por encima de 20mm de Hg (PP media de 20.9 ± 4.5 mm de Hg). Este aumento de la PP se vuelve a acompañar como en el modelo anterior, de un descenso en el FHT (975.30 ± 214.10 mL/min vs 428.10 ± 170.61 mL/min) en el flujo portal (640.80 ± 189.19 mL/min al inicio vs 381.40 ± 170.70 mL/min al final de la cirugía) y en el flujo arterial (334.50 ± 231.13 mL/min al inicio vs 46.70 ± 20.06 mL/min al final).

El flujo portal ponderado por 100 gramos aumenta pasando de 68.38 ± 23.54 mL/min/100g al inicio a 245 ± 115.62 mL/min/100g al final de la cirugía, que está cerca del límite marcado en el SFSS. Este aumento de flujo portal a través de un volumen sinusoidal reducido se refleja en el aumento del gradiente de presión portosistémico pasando de 1.11 ± 1.90 mm de Hg al inicio de la cirugía a 13.20 ± 7.16 mm de Hg al final de la misma.

El aumento del gradiente portosistémico es un marcador del sufrimiento de la microcirculación y se correlaciona con la función hepática medida con el PDR de forma inversa (índice Rho de Spearman -0.66, $p=0.01$). Así a medida que aumenta el gradiente portosistémico se produce un mayor deterioro de la función hepática siendo por tanto un objetivo de las estrategias de prevención del síndrome, mantener la presión portal por debajo de 20 mm de Hg, lo que se traducirá en un menor gradiente de presión portosistémico.

Después de la resección vemos como se produce un deterioro en la función hepática, caracterizada por un descenso inmediato en el PDR que pasa de $12.30 \pm 5.47\%/min$ antes de la cirugía, a $4.54 \pm 1.82\%/min$ después de la resección y $3.74 \pm 1.18\%/min$ a las 24 horas de la hepatectomía. La función sintética hepatocitaria también se ve disminuida si tenemos en cuenta la evolución del INR que se encuentra en valores normales antes y después de la resección y aumenta a valores patológicos (1.94 ± 0.33) a las 24 horas de la cirugía. El deterioro de la función hepática descrito con el descenso en el PDR y el aumento en el INR son similares a los descritos por Fondevila et al en un modelo de trasplante hepático con injertos reducidos en el que estudian la fisiopatología del SFSS(105).

El deterioro de la función hepática se acompaña de un aumento de las enzimas hepáticas, sobretudo de la AST y de la fosfatasa alcalina a las 24 horas. Estos trastornos bioquímicos se acompañan de un aumento de la bilirrubina que llega hasta 1.72 ± 0.55 mg/dL. Fondevila describe alteraciones similares en su estudio pero con un pico mayor de enzimas hepáticas probablemente relacionado con el daño de isquemia reperusión. El incremento en la LDH puede estar en relación con la hipoxia

relativa que debe sufrir el parénquima remanente debido a la vasoconstricción arterial.

Las alteraciones histológicas medidas con la puntuación descrita en el apartado de material y métodos, pasan de una puntuación de 0.75 ± 1.16 al principio de la cirugía a 5.62 ± 2.55 al final de la hepatectomía, siendo las variables que más aumentan su puntuación la congestión sinusoidal, el edema periportal, la hemorragia perisinusoidal, y el edema periseptal. Estos trastornos histológicos son compatibles con los descritos en la literatura en relación al SFSS(41, 102). Estas alteraciones estructurales son consecuencia del hiperaflujo portal y son proporcionales al descenso en la masa hepática remanente y al aumento de la presión portal.

Las alteraciones histológicas a la 24 horas de la cirugía muestran una correlación inversa con el PI arterial post-resección (índice Rho de Spearman -0.90 $p < 0.01$). El PI arterial es un indicador de la dificultad que tiene el flujo arterial para atravesar el senoide por eso tiene una relación inversa con el flujo arterial (índice Rho de Spearman -0.80 $p < 0.01$) y con el flujo arterial por 100 gramos (índice Rho de Spearman -0.59 $p = 0.01$). El PI arterial, no se ha descrito anteriormente como factor predictivo de daño histológico pero nuestros datos indican que puede ser un factor interesante a tener en cuenta a la hora de valorar la presencia del SFSS.

El PI portal presenta una correlación directa con el índice Ki-67 a las 24 horas post-resección (índice Rho de Spearman 0.81 , $p = 0.02$) y con el PDR post-resección (índice Rho de Spearman 0.80 , $p < 0.01$). Esta relación entre el PI portal y el Ki-67 y el PDR puede traducir la necesidad de cierto grado de hiperaflujo para estimular la replicación hepatocitaria.

El modelo de **hepatectomía extendida**, se asemeja más a las situaciones a las que nos enfrentamos en la clínica, ya que cumple los límites de seguridad en cuanto a volumen remanente hepático.

La hepatectomía produce un aumento de la presión portal desde 5.20 ± 1.92 mm de Hg hasta 9.80 ± 2.77 mm de Hg al final de la cirugía lo cual está por debajo del umbral necesario para considerar la presencia del SFFS.

El aumento en la presión portal se acompaña de un aumento en el gradiente de presión portosistémica desde 1.80 ± 1.30 mm de Hg hasta 6.60 ± 1.81 mm de Hg al final de la cirugía. Este gradiente portosistémico presenta una correlación inversa con el PDR después de la resección, reflejando como la alteración de la microcirculación hepática afecta a la función hepática.

El flujo portal disminuye después de la resección en números totales y no se observa un aumento del flujo portal por 100 gramos (de 45.24 ± 25.39 mL/min/100g a 40.14 ± 12.30 mL/min/100g) por lo que este modelo no simula la situación de hiperaflujo que se produce ante hepatectomías hiperextendidas.

El flujo arterial se ve disminuido pasando de 215.20 ± 66.29 mL/min a 43.40 ± 12.72 mL/min, y el flujo arterial por 100g pasa de 11.18 ± 3.37 mL/min/100g a 4.41 mL/min/100g después de la resección probablemente porque al disminuir la masa sinusoidal y mantenerse el flujo portal casi constante, se produce un lavado de la adenosina del espacio de Mall y una vasoconstricción arterial. Este hallazgo, nos hace pensar que en situaciones clínicas habituales en las que no hay un gran hiperaflujo portal, si que puede haber compromiso del riego arterial con deterioro en

la función hepática por lo una estrategia que consiga preservar el flujo arterial puede ser beneficiosa.

El PI arterial aumenta desde 0.92 ± 0.51 a 3.76 ± 0.90 y mantiene una correlación negativa con el PDR post-resección (índice Rho de Spearman de -0.91 , $p < 0.01$), lo que confirma que el descenso en el flujo arterial tiene trascendencia en la función hepática, aún en estas condiciones en las que los parámetros de presión y flujo portal no superan los límites del SFFS. El PI arterial debe ser estudiado como posible factor pronóstico del deterioro en la función hepática.

En este modelo también se evidenció aumento de la AST, FA, LDH y bilirrubina a las 24 horas aunque de una forma más moderada que en el modelo de hepatectomía hiperextendida.

La función hepática se vio disminuida pasando de un PDR de $8.82 \pm 2.19\%$ /min previo a la resección a $4.38 \pm 1.86\%$ /min post-hepatectomía y $2.37 \pm 0.95\%$ /min al día siguiente de la cirugía. Paralelamente a este descenso en el PDR se produjo un leve aumento en el INR que llegó hasta 1.37 ± 0.29 a las 24 horas de la intervención. Estos datos junto con las alteraciones en la bioquímica hepática, coinciden con los descritos por Fondevila en su modelo experimental aunque, en nuestro caso, estas alteraciones son más leves.

Estos cambios se acompañaron de un aumento leve en la puntuación del score de daño histológico pasando de 0.20 ± 0.44 a 2.20 ± 2.16 sin representar una puntuación claramente patológica y sin que podamos saber si esta alteración es patológica o si, por el contrario, traduce los cambios necesarios para estimular la regeneración hepática.

Este modelo no llega a cumplir los parámetros diagnósticos del SFFS, sin embargo, dado que es una hepatectomía mejor tolerada y compatible con las que realizamos en la clínica, nos servirá para evaluar si el “Precondicionamiento regenerativo” tiene algún beneficio cuando se realiza en una hepatectomía considerada dentro de los límites de seguridad.

Unificamos los animales de ambos modelos para evaluar el concepto de SFFS como predictor del daño histológico.

Por encima de 20 mm de Hg de presión portal todos los animales presentaron daño histológico. Estos datos reafirman la definición del SFFS que establece 20 mm de Hg como límite de seguridad (Fig. 94) con una especificidad del 100.00% y un valor predictivo positivo del 100.00%.

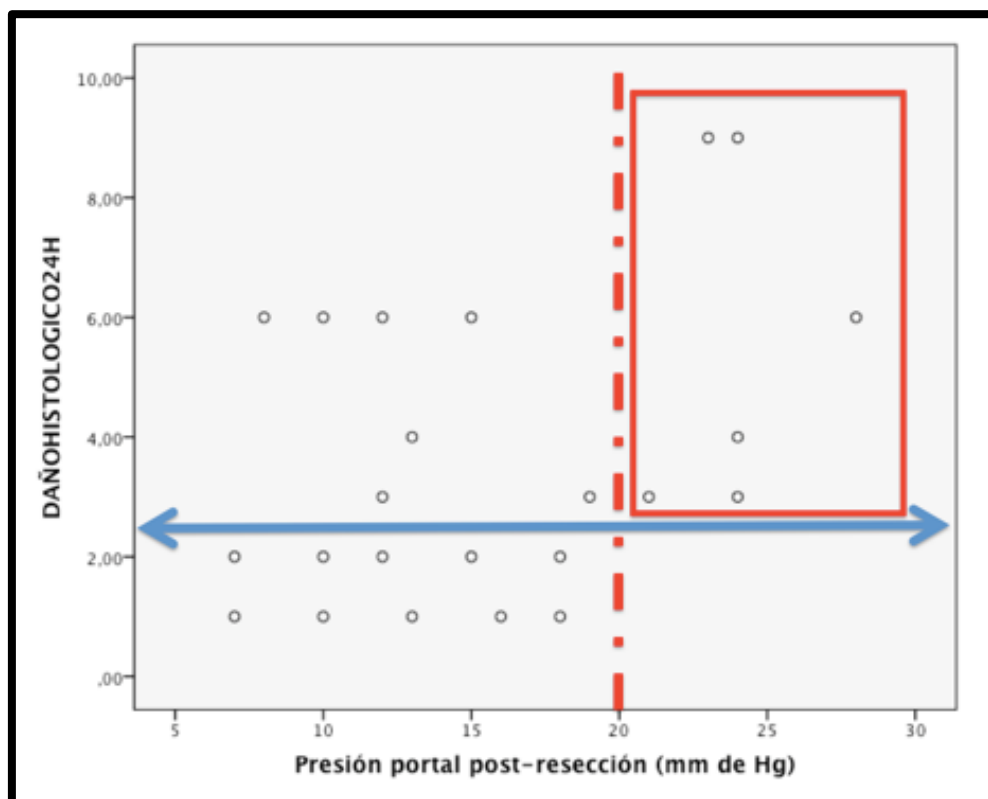


Fig. 94 Gráfico que muestra como todos los animales que presentaron una Presión portal post-resección >20 mm de Hg, tuvieron daño histológico significativo.

El flujo portal mayor de 250mL/min/100g tuvo menor especificidad, 66.67% y valor predictivo positivo del 40.00%. Al unificar ambos parámetros para estudiar el concepto de SFFS como predictor del daño histológico, conseguimos una especificidad del 100.00% con un valor predictivo positivo del 100.00% y negativo del 56.25%.

El concepto de SFFS es un límite de seguridad con alta especificidad pero poca sensibilidad, sin embargo, al analizar este concepto dentro de los límites actuales de volumen, es decir, añadiendo un límite de GWRW de 0.5%, aumentamos la sensibilidad a 69.23% con una especificidad de 66.67% que se corresponden con un valor predictivo positivo de 75.00% y un valor predictivo negativo de 60.00%.

8.2.- Evaluación de la capacidad del “Precondicionamiento regenerativo” para atenuar los cambios hemodinámicos, histológicos y de función hepática

8.2.1.- Efecto del “Precondicionamiento regenerativo” sobre los cambios hemodinámicos

Los animales del **modelo de hepatectomía hiperextendida** sometidos a “Precondicionamiento regenerativo”, en el inicio de la cirugía ($p=0.03$) y después de la resección presentan un mayor porcentaje del FHT aportado por el flujo arterial que los animales del grupo control. Este porcentaje arterial del FHT basal, tiene una relación directa con el PDR de los animales post-resección.

Después de la resección del 90% del parénquima hepático el grupo de preconditionamiento mantiene un mayor flujo arterial que en el grupo control ($p=0.04$).

El flujo arterial post-resección presenta una correlación indirecta con el INR a las 24 horas de la resección, lo que sugiere que preservar el flujo arterial puede tener un efecto beneficioso sobre la función hepática. En los animales sometidos a “Precondicionamiento regenerativo”, se observó mayor flujo arterial al principio de la cirugía y después de la resección por lo que este podría ser uno de los mecanismos por los que el “Precondicionamiento regenerativo” es capaz de preservar la función hepática al recibir los hepatocitos mayor porcentaje de sangre oxigenada.

Al terminar la hepatectomía, a pesar de no haber diferencias en cuanto al flujo portal entre ambos grupos, el grupo control presenta una elevación de la PP con una media de 20.90 ± 5.40 mm de Hg frente a 16.10 ± 4.06 mm de Hg en el grupo de preconditionamiento. Además, sólo un animal en el grupo de tratamiento tuvo una PP por encima de 20 mm de Hg que es el límite que establece el SFFS. Incluso en estas condiciones tan extremas de desajuste hemodinámico en el que el grupo de tratamiento presenta un flujo portal de 295.01 ± 211.02 mL/min/100g, el “Precondicionamiento regenerativo” consigue atenuar el aumento de la PP y mantenerla por debajo de los límites de riesgo de SFFS. Esto traduce como el parénquima hepático después del “Precondicionamiento regenerativo”, tiene mayor tolerancia al hiperaflujo portal.

La atenuación del incremento de la presión portal es importante porque se observó una correlación inversa entre la PP post-resección y el PDR post-resección ($p=0.08$) por lo que atenuar el incremento en la PP puede ser un segundo mecanismo por el que el “Precondicionamiento regenerativo” es capaz de preservar la función hepática.

Por otra parte, el grupo de animales que fueron sometidos a “Precondicionamiento regenerativo”, presentó un PI portal post-resección mayor que el grupo control ($p=0.03$), asociándose este PI portal con un mayor PDR post-resección (índice Rho de Spearman de 0.80, $p<0.01$) y con un mayor índice Ki-67 a las 24 horas (índice Rho de Spearman 0.81, $p=0.02$). Parece que el PI portal refleja con mayor exactitud el incremento en el flujo portal y no de la PP, por lo que cierto aumento de flujo portal que no suponga un incremento excesivo de la PP, parece beneficioso para estimular la regeneración hepática y preservar la función hepatocitaria.

En los animales del modelo de **hepatectomía extendida**, los beneficios del preconditionamiento se observaron ya al inicio de la cirugía, al presentar estos animales un mayor flujo arterial, flujo arterial por 100g y mayor porcentaje del FHT aportado por el flujo arterial con una menor PI arterial que los animales del grupo control.

En este caso el mayor porcentaje de FHT aportado por el flujo arterial al inicio de la cirugía y un mayor flujo arterial basal, se asociaron con un aumento del PDR después de la resección y del PDR a las 24 horas de la cirugía actuando como protectores de la función hepática. Este dato es importante debido a que la mayoría de las estrategias diseñadas para prevenir el SFSS se centran en el hiperaflujo portal pero no en mantener el flujo arterial. Por otro lado, estos datos confirman como el “Precondicionamiento regenerativo” en condiciones similares a las que nos enfrentamos en la práctica clínica, es capaz de preservar la función hepática no sólo después de la resección sino, también, a las 24 horas de la cirugía.

Al terminar la hepatectomía, los animales del grupo de “Precondicionamiento regenerativo”, presentaron un flujo arterial por 100g mayor que los del grupo control ($p=0.01$) que se volvió a asociar con un aumento en el PDR post-resección y a las 24 horas y con una mayor puntuación en el score de daño histológico, asociando una vez más el flujo arterial con una mejor función hepática.

Los animales del grupo de tratamiento presentaron mayor presión portal basal que se asoció a un aumento del PDR a las 24 horas de la cirugía (índice Rho de Spearman 0.81, $p=0.01$) lo cual podría confirmar que cierto aumento de la presión sinusoidal contribuye a mantener la función hepatocitaria.

El grupo de tratamiento también se asoció a un mayor índice de pulsatilidad portal post-resección que se relacionó de forma directa con el score histológico post-resección pero también con un aumento del PDR a las 24 horas.

Este aumento de la puntuación del score histológico, no parece relevante ya que la puntuación obtenida sigue siendo baja a pesar de ser mayor que en el grupo control, y probablemente refleje los cambios necesarios para el estímulo regenerativo.

8.2.2.- Efecto del “Precondicionamiento regenerativo” sobre las alteraciones histológicas

El efecto del “Precondicionamiento regenerativo” sobre el daño histológico en el modelo de **hepatectomía hiperextendida**, no se han podido demostrar diferencias entre ambos grupos en cuanto a la media del score histológico basal, post-resección y a las 24 horas, ni en la media de las variables que componen dicho score salvo en el edema periportal post-resección que es mayor en los animales del grupo control. Sin embargo al observar la distribución de la puntuación de cada una de las variables se observa una clara tendencia a ser menor en el grupo de tratamiento, por lo que aunque no hay diferencia en las medias salvo en el edema periportal, podemos afirmar que hay indicios de una atenuación del daño histológico en los animales del grupo de tratamiento.

En los animales del modelo de hepatectomía extendida se obtuvo mayor puntuación en el score histológico de las biopsias pertenecientes a los animales del grupo de tratamiento, sin embargo esta puntuación fue mucho menor que en los animales del modelo de hepatectomía hiperextendida, por lo que no podemos saber la relevancia de dicha puntuación, si es perjudicial o si por el contrario , es el reflejo de los cambios

necesarios para estimular la producción de los genes y citoquinas que requiere la regeneración hepática. En cuanto a las variables, no hubo diferencias significativas entre las medias que obtuvieron ambos grupos.

Por tanto, podemos afirmar que en circunstancias extremas (hepatectomía 90%), el “Precondicionamiento regenerativo” es capaz de atenuar los efectos del hiperaflujo portal.

8.2.3.- Efecto del “Precondicionamiento regenerativo” sobre la regeneración hepática

La regeneración hepática se midió mediante el índice de proliferación Ki-67 en los animales del modelo de hepatectomía hiperextendida. La proteína Ki-67 está presente en todas las fases del ciclo celular menos en la fase quiescente por lo que su detección es un buen indicador de la proliferación celular. En el estudio no encontramos diferencias al inicio de la cirugía ni después de la resección pero si a las 24 horas donde casi todos los animales del grupo de tratamiento tenían un ki-67 mayor o igual a 5% y todos los del grupo control <2%. Cuando se produce un estímulo de regeneración hepática, el pico de replicación hepatocitaria se produce a las 48-72 horas de dicho estímulo. En nuestro modelo se refleja en que el “Precondicionamiento regenerativo”, estimula la proliferación celular 24 horas antes de la cirugía y por eso 24 horas después de la cirugía y 48 horas después del primer estímulo de regeneración, se produce un pico de replicación que es mayor que en los animales del grupo control.

8.2.4.- Efecto del “Precondicionamiento regenerativo” sobre la función hepática

La función hepática medida por el PDR después de la resección se vio preservada en los animales del **modelo de hepatectomía hiperextendida**, siendo mayor en los animales del grupo de tratamiento, que en los animales del grupo control. Sin embargo, a las 24 horas, debido a que se trata de una situación extrema desde el punto de vista hemodinámico y funcional, el preconditionamiento no es capaz de mantener ese beneficio en cuanto a preservación de función hepática.

Sin embargo, en el **modelo de hepatectomía extendida**, observamos como al inicio de la cirugía, los animales del grupo de preconditionamiento presentan mayor PDR y también a las 24 horas de la cirugía. En este caso que es más similar a las condiciones que nos encontramos en la clínica, el preconditionamiento es capaz de preservar la función hepática.

“El Precondicionamiento regenerativo” parece, según estos datos, una estrategia eficaz en preservar la función hepática. Esta capacidad de mantener la funcionalidad hepatocitaria puede estar relacionada con varios factores, entre ellos la protección del flujo arterial y la atenuación del incremento de la presión portal.

8.3.- Descripción de los cambios de la presión intracraneal y su implicación en la clínica.

Los cambios neurológicos después de la resección hepática, han sido poco estudiados en la clínica y en la literatura. Yoshimura describió en 2004 la asociación del delirio post-resección con varios factores como la edad, la presencia de cirrosis o el estadio de la enfermedad neoplásica(218).

Recientemente el análisis retrospectivo de la experiencia del Hôpital Paul Brousse, relaciona la aparición de, lo que ellos denominan, confusión mental, con un descenso en la supervivencia de los pacientes(215). En las conclusiones de este trabajo sugieren que la aparición de la confusión mental puede estar relacionada con pequeñas disfunciones hepáticas. Esta es la primera referencia en la literatura a la encefalopatía post-resección hepática.

En experiencias preliminares, donde estudiamos el efecto de diferentes anestésicos sobre la aparición del SFFS, encontramos que algunos animales desarrollaban convulsiones y un estado de somnolencia en el postoperatorio que no se justificaba por las alteraciones en la glucemia, ni por alteraciones respiratorias. La sospecha de que estas convulsiones y la alteración del estado de vigilia, se pudiera corresponder con encefalopatía hepática, nos impulsó a realizar la medición de la presión intracraneal en el presente estudio. Con el fin de determinar si se producían alteraciones en la hemodinámica cerebral después de la resección hepática, procedimos a la monitorización de la presión intracraneal.

En ambos modelos observamos un incremento de la PIC en las primeras 24 horas, no objetivando un efecto estadísticamente significativo de la aplicación del preconditionamiento regenerativo. Aunque no forma parte del protocolo de trabajo del presente estudio, en cinco animales procedimos a monitorizar la evolución del amonio en sangre en el postoperatorio, evidenciando una correlación directa con el aumento en la PIC.

Debido a que nuestro estudio tiene una supervivencia limitada a 24h, y a que los animales permanecen sedados, no podemos establecer las implicaciones del aumento de la PIC, pero esto debería ser objeto de un estudio de supervivencia que ayudará a definir el impacto del incremento de la PIC en la supervivencia post-resección hepática.

Es muy probable, aunque habrá de ser demostrado, que la aparición de la confusión mental descrita por Vibert, sea fruto del aumento de la PIC, y por tanto relacionada con una disfunción hepática que, a nuestro juicio, no puede ser considerada como menor, debido a la trascendencia en la supervivencia de los pacientes descrita por dicho autor.

Si se confirmarán estos datos, habría que estudiar el impacto de las medidas de corrección de la PIC en la supervivencia.

Nuestro estudio es el primero en relacionar el aumento de la PIC con la resección hepática aunque su papel en el pronóstico debe ser mejor estudiado con un estudio de supervivencia más prolongada.

9.- Conclusiones.

1. Los modelos desarrollados de hepatectomía secuencial e hiperextendida, reproducen las alteraciones hemodinámicas, histológicas y de función hepática que caracterizan el síndrome de “Small for Flow”.
2. Los cambios en la hemodinámica hepática y las alteraciones funcionales e histológicas, aparecen en los primeros minutos después de la hepatectomía y su intensidad es inversamente proporcional a la masa de parénquima remanente.
3. El “Precondicionamiento regenerativo” aumenta la tolerancia del parénquima remanente a la resección, preservando el flujo arterial y atenuando el incremento de la presión portal.
4. La modulación de los cambios hemodinámicos conseguida con el “Precondicionamiento regenerativo” es capaz de mantener la función hepática medida con el PDR y el INR y atenuar las alteraciones histológicas.
5. Después de las hepatectomías hiperextendida y extendida, hay una tendencia al aumento precoz de la presión intracraneal.
6. La embolización portal consigue aumentar el volumen hepático total y el volumen del futuro remanente hepático en las primeras 24 horas.

7. El “Precondicionamiento regenerativo”, mediante embolización portal, actúa como estímulo de la regeneración hepática consiguiendo que haya un mayor número de células dentro del ciclo replicativo a las 24 horas de la cirugía.

10.- Bibliografía.

1. García Cual C. Prometeo: mito y literatura.: Fondo de Cultura Económica.
; 2009.
2. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. The New England journal of medicine. 2007;356(15):1545-59.
3. Hardy KJ. Liver surgery: the past 2000 years. The Australian and New Zealand journal of surgery. 1990;60(10):811-7.
4. McClusky DA, 3rd, Skandalakis LJ, Colborn GL, Skandalakis JE. Hepatic surgery and hepatic surgical anatomy: historical partners in progress. World journal of surgery. 1997;21(3):330-42.
5. F. G. Anatomia Hepatis. London: Dugard; 1654.
6. Traverso LW. Carl Langenbuch and the first cholecystectomy. Am J Surg. 1976;132(1):81-2.
7. Casal MA. [100 years ago: 1882-1982. Carl Langenbuch, the 1st cholecystectomy and a brief history of a famous polemic]. Acta gastroenterologica Latinoamericana. 1982;12(2):181-4.
8. Rains AJ. A thought for Carl Langenbuch (1846-1901): a centenary. Annals of the Royal College of Surgeons of England. 1982;64(4):268-9.
9. Sparkman RS. 100th anniversary of the first cholecystectomy. Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960). 1982;117(12):1525.
10. Kousnetzoff M PJ. Sur la resection partielle de foie. Rev Chir. 1896;16:501-21.
11. Pringle JH. V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. Annals of surgery. 1908;48(4):541-9.
12. J. C. On a new arrangement of the right and left lobes of the liver. J Anat Physiol. 1897;32:4-9.

13. Rex H. Beiträge zur morphologie der säugerleber. *Morphol Jahrb.* 1888;14:517.
14. Hjortsjo CH. The topography of the intrahepatic duct systems. *Acta anatomica.* 1951;11(4):599-615.
15. Couinaud C. [Liver lobes and segments: notes on the anatomical architecture and surgery of the liver]. *La Presse medicale.* 1954;62(33):709-12.
16. Honjo I, Araki C. Total resection of the right lobe of the liver; report of a successful case. *The Journal of the International College of Surgeons.* 1955;23(1 Pt 1):23-8.
17. Lortat-Jacob JL, Robert HG, Henry C. [Case of right segmental hepatectomy]. *Memoires Academie de chirurgie (France).* 1952;78(8-9):244-51.
18. Lortat-Jacob JL, Robert HG, Henry C. [Excision of the right lobe of the liver for a malignant secondary tumor]. *Archives des maladies de l'appareil digestif et des maladies de la nutrition.* 1952;41(6):662-7.
19. Lortat-Jacob JL, Robert HG. [Well defined technic for right hepatectomy]. *La Presse medicale.* 1952;60(26):549-51.
20. Tung TT. La vascularisation veineuse du foie et ses applications aux résections hépatiques. 1939.
21. T. L. Study of a lobectomy of the liver. *J Formosa Med Assoc.* 1958;57:742-59.
22. Takasaki K. Glissonean pedicle transection method for hepatic resection: a new concept of liver segmentation. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery.* 1998;5(3):286-91.
23. Takasaki K. [Hepatic resection using glissonean pedicle transection]. *Nihon Geka Gakkai zasshi.* 1998;99(4):245-50.

24. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2005;12(5):351-5.
25. Strasberg SM. Terminology of liver anatomy and liver resections: coming to grips with hepatic Babel. *Journal of the American College of Surgeons*. 1997;184(4):413-34.
26. Strasberg SM, Phillips C. Use and dissemination of the brisbane 2000 nomenclature of liver anatomy and resections. *Annals of surgery*. 2013;257(3):377-82.
27. Pang YY. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB* 2000; 2:333-39. *HPB* : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 2002;4(2):99; author reply -100.
28. Pack GT, Islami AH, Hubbard JC, Brasfield RD. Regeneration of human liver after major hepatectomy. *Surgery*. 1962;52:617-23.
29. Lin TY, Chen CC. Metabolic function and regeneration of cirrhotic and non-cirrhotic livers after hepatic lobectomy in man. *Annals of surgery*. 1965;162(6):959-72.
30. Blumgart LH, Leach KG, Karran SJ. Observations on liver regeneration after right hepatic lobectomy. *Gut*. 1971;12(11):922-8.
31. Lauth WW. The 1995 Ciba-Geigy Award Lecture. Intrinsic regulation of hepatic blood flow. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 1996;74(3):223-33.
32. Lauth WW. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response. *The American journal of physiology*. 1985;249(5 Pt 1):G549-56.

33. Eipel C, Glanemann M, Nuessler AK, Menger MD, Neuhaus P, Vollmar B. Ischemic preconditioning impairs liver regeneration in extended reduced-size livers. *Annals of surgery*. 2005;241(3):477-84.
34. Eipel C, Abshagen K, Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2010;16(48):6046-57.
35. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011;149(5):713-24.
36. Starzl TE, Putnam CW, Groth CG, Corman JL, Taubman J. Alopecia, ascites, and incomplete regeneration after 85 to 90 per cent liver resection. *Am J Surg*. 1975;129(5):587-90.
37. Yan JQ, Becker T, Peng CH, Li HW, Klempnauer J. Split liver transplantation: a reliable approach to expand donor pool. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*. 2005;4(3):339-44.
38. Tanaka K, Uemoto S, Tokunaga Y, Fujita S, Sano K, Nishizawa T, et al. Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation. *Annals of surgery*. 1993;217(1):82-91.
39. Fujita S, Kim ID, Uryuhara K, Asonuma K, Egawa H, Kiuchi T, et al. Hepatic grafts from live donors: donor morbidity for 470 cases of live donation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2000;13(5):333-9.
40. Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, et al. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation*. 1999;67(2):321-7.

41. Demetris AJ, Kelly DM, Eghtesad B, Fontes P, Wallis Marsh J, Tom K, et al. Pathophysiologic observations and histopathologic recognition of the portal hyperperfusion or small-for-size syndrome. *The American journal of surgical pathology*. 2006;30(8):986-93.
42. Tucker ON, Heaton N. The 'small for size' liver syndrome. *Current opinion in critical care*. 2005;11(2):150-5.
43. Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, Charco R, Bombuy E, Fondevila C, Ferrer J, et al. Changes in portal vein flow after adult living-donor liver transplantation: does it influence postoperative liver function? *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2003;9(6):564-9.
44. Asencio JM, Vaquero J, Olmedilla L, Garcia Sabrido JL. "Small-for-flow" syndrome: shifting the "size" paradigm. *Medical hypotheses*. 2013;80(5):573-7.
45. Capussotti L, Muratore A, Baracchi F, Lelong B, Ferrero A, Regge D, et al. Portal vein ligation as an efficient method of increasing the future liver remnant volume in the surgical treatment of colorectal metastases. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2008;143(10):978-82; discussion 82.
46. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunven P, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery*. 1990;107(5):521-7.
47. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Annals of surgery*. 2000;232(6):777-85.
48. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber JC, Bachellier P. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve

curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Annals of surgery*. 2004;240(6):1037-49; discussion 49-51.

49. Iida H, Yasui C, Aihara T, Ikuta S, Yoshie H, Yamanaka N. Simultaneous bile duct and portal venous branch ligation in two-stage hepatectomy. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2011;17(30):3554-9.

50. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Annals of surgery*. 2012;255(3):405-14.

51. Li J, Girotti P, Konigsrainer I, Ladurner R, Konigsrainer A, Nadalin S. ALPPS in right trisectionectomy: a safe procedure to avoid postoperative liver failure? *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2013;17(5):956-61.

52. Knoefel WT, Gabor I, Rehders A, Alexander A, Krausch M, Schulte am Esch J, et al. In situ liver transection with portal vein ligation for rapid growth of the future liver remnant in two-stage liver resection. *The British journal of surgery*. 2013;100(3):388-94.

53. Asencio JM, Garcia Sabrido JL, Olmedilla L. How to expand the safe limits in hepatic resections? *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2014.

54. Court FG, Wemyss-Holden SA, Morrison CP, Teague BD, Laws PE, Kew J, et al. Segmental nature of the porcine liver and its potential as a model for experimental partial hepatectomy. *The British journal of surgery*. 2003;90(4):440-4.

55. Asencio JM SM, G Sabrido JL, López Bena JA, Ferreiroa JP, Morales A, Lozano P, Peligros I, Laso J, Herrero M, Lisbona C, Pérez-Peña JM, Olmedilla L. Early Changes in

Small-for-Flow Syndrome: An experimental model. *Journal of Liver: Disease and Transplantation*. 2014;3(1).

56. Xia Q, Lu TF, Zhou ZH, Hu LX, Ying J, Ding DZ, et al. Extended hepatectomy with segments I and VII as resection remnant: a simple model for small-for-size injuries in pigs. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*. 2008;7(6):601-7.

57. Rappaport AM. Hepatic blood flow: morphologic aspects and physiologic regulation. *International review of physiology*. 1980;21:1-63.

58. Vollmar B, Conzen PF, Kerner T, Habazettl H, Vierl M, Waldner H, et al. Blood flow and tissue oxygen pressures of liver and pancreas in rats: effects of volatile anesthetics and of hemorrhage. *Anesthesia and analgesia*. 1992;75(3):421-30.

59. Vollmar B, Menger MD. The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair. *Physiol Rev*. 2009;89(4):1269-339.

60. Richter S, Mucke I, Menger MD, Vollmar B. Impact of intrinsic blood flow regulation in cirrhosis: maintenance of hepatic arterial buffer response. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000;279(2):G454-62.

61. R. B-O. The vascularity of the liver: the influence of the portal blood flow upon the flow in the hepatic artery. *Q J Exp Physiol*. 1911;4:93-102.

62. WW L. Role and control of the hepatic artery 1981.

63. Lautt WW, Legare DJ, Ezzat WR. Quantitation of the hepatic arterial buffer response to graded changes in portal blood flow. *Gastroenterology*. 1990;98(4):1024-8.

64. Lautt WW. Relationship between hepatic blood flow and overall metabolism: the hepatic arterial buffer response. *Federation proceedings*. 1983;42(6):1662-6.

65. Lautt WW, Legare DJ, d'Almeida MS. Adenosine as putative regulator of hepatic arterial flow (the buffer response). *The American journal of physiology*. 1985;248(3 Pt 2):H331-8.
66. Bredfeldt JE, Riley EM, Groszmann RJ. Compensatory mechanisms in response to an elevated hepatic oxygen consumption in chronically ethanol-fed rats. *The American journal of physiology*. 1985;248(5 Pt 1):G507-11.
67. Lautt WW. Control of hepatic arterial blood flow: independence from liver metabolic activity. *The American journal of physiology*. 1980;239(4):H559-h64.
68. Lautt WW. The hepatic artery: subservient to hepatic metabolism or guardian of normal hepatic clearance rates of humoral substances. *General pharmacology*. 1977;8(2):73-8.
69. Legare DJ, Lautt WW. Hepatic venous resistance site in the dog: localization and validation of intrahepatic pressure measurements. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 1987;65(3):352-9.
70. Lautt WW. Regulatory processes interacting to maintain hepatic blood flow constancy: Vascular compliance, hepatic arterial buffer response, hepatorenal reflex, liver regeneration, escape from vasoconstriction. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2007;37(11):891-903.
71. Lautt WW, Legare DJ. The use of 8-phenyltheophylline as a competitive antagonist of adenosine and an inhibitor of the intrinsic regulatory mechanism of the hepatic artery. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 1985;63(6):717-22.
72. Cantre D, Schuett H, Hildebrandt A, Dold S, Menger MD, Vollmar B, et al. Nitric oxide reduces organ injury and enhances regeneration of reduced-size livers by increasing hepatic arterial flow. *The British journal of surgery*. 2008;95(6):785-92.

73. Hoetzel A, Welle A, Schmidt R, Loop T, Humar M, Ryter SW, et al. Nitric oxide-deficiency regulates hepatic heme oxygenase-1. *Nitric oxide : biology and chemistry / official journal of the Nitric Oxide Society*. 2008;18(1):61-9.
74. Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev*. 2008;88(1):125-72.
75. Rockey DC. Hepatic blood flow regulation by stellate cells in normal and injured liver. *Seminars in liver disease*. 2001;21(3):337-49.
76. Bouwens L, Baekeland M, De Zanger R, Wisse E. Quantitation, tissue distribution and proliferation kinetics of Kupffer cells in normal rat liver. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1986;6(4):718-22.
77. Bouwens L, De Bleser P, Vanderkerken K, Geerts B, Wisse E. Liver cell heterogeneity: functions of non-parenchymal cells. *Enzyme*. 1992;46(1-3):155-68.
78. Arii S, Imamura M. Physiological role of sinusoidal endothelial cells and Kupffer cells and their implication in the pathogenesis of liver injury. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2000;7(1):40-8.
79. McCuskey RS. Morphological mechanisms for regulating blood flow through hepatic sinusoids. *Liver*. 2000;20(1):3-7.
80. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, Kohne CH, Ychou M, Sobrero A, et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2007;43(14):2037-45.
81. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *The oncologist*. 2008;13(1):51-64.

82. Pawlik TM, Abdalla EK, Ellis LM, Vauthey JN, Curley SA. Debunking dogma: surgery for four or more colorectal liver metastases is justified. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2006;10(2):240-8.
83. Gruttadauria S, Vasta F, Minervini MI, Piazza T, Arcadipane A, Marcos A, et al. Significance of the effective remnant liver volume in major hepatectomies. *The American surgeon*. 2005;71(3):235-40.
84. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Iacono C. How much remnant is enough in liver resection? *Digestive surgery*. 2012;29(1):6-17.
85. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Annals of surgery*. 2005;242(6):824-8, discussion 8-9.
86. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, et al. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007;204(5):854-62; discussion 62-4.
87. Golse N, Bucur PO, Adam R, Castaing D, Sa Cunha A, Vibert E. New paradigms in post-hepatectomy liver failure. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2013;17(3):593-605.
88. Tanaka K, Ogura Y, Kiuchi T, Inomata Y, Uemoto S, Furukawa H. Living donor liver transplantation: Eastern experiences. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2004;6(2):88-94.
89. de Villa VH, Lo CM, Chen CL. Ethics and rationale of living-donor liver transplantation in Asia. *Transplantation*. 2003;75(3 Suppl):S2-5.

90. Takeda K, Tanaka K, Kumamoto T, Nojiri K, Mori R, Taniguchi K, et al. Emergency versus elective living-donor liver transplantation: a comparison of a single center analysis. *Surgery today*. 2012;42(5):453-9.
91. Abouljoud M, Yoshida A, Dagher F, Moonka D, Brown K. Living donor and split-liver transplantation: an overview. *Transplantation proceedings*. 2003;35(7):2772-4.
92. Gali B, Findlay JY, Plevak DJ, Rosen CB, Dierkhising R, Nagorney DM. Right hepatectomy for living liver donation vs right hepatectomy for disease: intraoperative and immediate postoperative comparison. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2007;142(5):467-71; discussion 71-2.
93. Gruttadauria S, Marsh JW, Vizzini GB, di Francesco F, Luca A, Volpes R, et al. Analysis of surgical and perioperative complications in seventy-five right hepatectomies for living donor liver transplantation. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2008;14(20):3159-64.
94. Chan SC, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Toward current standards of donor right hepatectomy for adult-to-adult live donor liver transplantation through the experience of 200 cases. *Annals of surgery*. 2007;245(1):110-7.
95. Iida T, Ogura Y, Oike F, Hatano E, Kaido T, Egawa H, et al. Surgery-related morbidity in living donors for liver transplantation. *Transplantation*. 2010;89(10):1276-82.
96. Azzam A, Uryuhara K, Taka I, Takada Y, Egawa H, Tanaka K. Analysis of complications in hepatic right lobe living donors. *Annals of Saudi medicine*. 2010;30(1):18-24.
97. Soejima Y, Taketomi A, Yoshizumi T, Uchiyama H, Harada N, Ijichi H, et al. Feasibility of left lobe living donor liver transplantation between adults: an 8-year, single-center experience of 107 cases. *American journal of transplantation : official*

journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2006;6(5 Pt 1):1004-11.

98. Kiuchi T, Oike F, Yamamoto H. Small-for-size graft in liver transplantation. Nagoya journal of medical science. 2003;66(3-4):95-102.

99. Dahm F, Georgiev P, Clavien PA. Small-for-size syndrome after partial liver transplantation: definition, mechanisms of disease and clinical implications. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2005;5(11):2605-10.

100. Soejima Y, Shimada M, Suehiro T, Hiroshige S, Ninomiya M, Shiotani S, et al. Outcome analysis in adult-to-adult living donor liver transplantation using the left lobe. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2003;9(6):581-6.

101. Ramos Rubio E. LL, Rafecas A., Fabregat J. Estrategia quirúrgica como prevención y tratamiento del síndrome de "small for size". Med Clin Monogr. 2012;13(1):35-8.

102. Kelly DM, Demetris AJ, Fung JJ, Marcos A, Zhu Y, Subbotin V, et al. Porcine partial liver transplantation: a novel model of the "small-for-size" liver graft. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2004;10(2):253-63.

103. Garcea G, Maddern GJ. Liver failure after major hepatic resection. Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery. 2009;16(2):145-55.

104. Yokoyama Y, Nagino M, Nimura Y. Mechanisms of hepatic regeneration following portal vein embolization and partial hepatectomy: a review. *World journal of surgery*. 2007;31(2):367-74.
105. Fondevila C, Hessheimer AJ, Taura P, Sanchez O, Calatayud D, de Riva N, et al. Portal hyperperfusion: mechanism of injury and stimulus for regeneration in porcine small-for-size transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2010;16(3):364-74.
106. Shimamura T, Taniguchi M, Jin MB, Suzuki T, Matsushita M, Furukawa H, et al. Excessive portal venous inflow as a cause of allograft dysfunction in small-for-size living donor liver transplantation. *Transplantation proceedings*. 2001;33(1-2):1331.
107. Glanemann M, Eipel C, Nussler AK, Vollmar B, Neuhaus P. Hyperperfusion syndrome in small-for-size livers. *European surgical research Europäische chirurgische Forschung Recherches chirurgicales europeennes*. 2005;37(6):335-41.
108. Paulsen AW, Klintmalm GB. Direct measurement of hepatic blood flow in native and transplanted organs, with accompanying systemic hemodynamics. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1992;16(1):100-11.
109. Vasavada BB, Chen CL, Zakaria M. Portal flow is the main predictor of early graft dysfunction regardless of the GRWR status in living donor liver transplantation - A retrospective analysis of 134 patients. *International journal of surgery (London, England)*. 2014;12(2):177-80.
110. Troisi R, Cammu G, Militerno G, De Baerdemaeker L, Decruyenaere J, Hoste E, et al. Modulation of portal graft inflow: a necessity in adult living-donor liver transplantation? *Annals of surgery*. 2003;237(3):429-36.

111. Yagi S, Iida T, Taniguchi K, Hori T, Hamada T, Fujii K, et al. Impact of portal venous pressure on regeneration and graft damage after living-donor liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2005;11(1):68-75.
112. Little SA, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Blumgart LH, Fong Y. Diabetes is associated with increased perioperative mortality but equivalent long-term outcome after hepatic resection for colorectal cancer. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2002;6(1):88-94.
113. Farivar M, Wands JR, Isselbacher KJ, Bucher NL. Effect of insulin and glucagon on fulminant murine hepatitis. *The New England journal of medicine*. 1976;295(27):1517-9.
114. Bucher NL, Patel U, Cohen S. Hormonal factors concerned with liver regeneration. *Ciba Foundation symposium*. 1977(55):95-107.
115. Bucher NL. Insulin, glucagon, and the liver. *Advances in enzyme regulation*. 1976;15:221-30.
116. Bucher NL, Weir GC. Insulin, glucagon, liver regeneration, and DNA synthesis. *Metabolism: clinical and experimental*. 1976;25(11 Suppl 1):1423-5.
117. Serenari M, Cescon M, Cucchetti A, Pinna AD. Liver function impairment in liver transplantation and after extended hepatectomy. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2013;19(44):7922-9.
118. Balzan S, Nagarajan G, Farges O, Galleano CZ, Dokmak S, Paugam C, et al. Safety of liver resections in obese and overweight patients. *World journal of surgery*. 2010;34(12):2960-8.

119. Seifalian AM, Piasecki C, Agarwal A, Davidson BR. The effect of graded steatosis on flow in the hepatic parenchymal microcirculation. *Transplantation*. 1999;68(6):780-4.
120. Yamanaka N, Okamoto E, Kawamura E, Kato T, Oriyama T, Fujimoto J, et al. Dynamics of normal and injured human liver regeneration after hepatectomy as assessed on the basis of computed tomography and liver function. *Hepatology* (Baltimore, Md). 1993;18(1):79-85.
121. Hemming AW, Scudamore CH, Shackleton CR, Pudek M, Erb SR. Indocyanine green clearance as a predictor of successful hepatic resection in cirrhotic patients. *Am J Surg*. 1992;163(5):515-8.
122. Capussotti L, Ferrero A, Vigano L, Muratore A, Polastri R, Bouzari H. Portal hypertension: contraindication to liver surgery? *World journal of surgery*. 2006;30(6):992-9.
123. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, Ramacciato G, et al. Is portal hypertension a contraindication to hepatic resection? *Annals of surgery*. 2009;250(6):922-8.
124. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, La Barba G, et al. Impact of model for end-stage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2006;12(6):966-71.
125. Scheingraber S, Richter S, Igna D, Flesch S, Kopp B, Schilling MK. Indocyanine green disappearance rate is the most useful marker for liver resection. *Hepato-gastroenterology*. 2008;55(85):1394-9.

126. Makuuchi M, Kokudo N, Arii S, Futagawa S, Kaneko S, Kawasaki S, et al. Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2008;38(1):37-51.
127. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology*. 1996;111(4):1018-22.
128. Lim C, Farges O. Portal vein occlusion before major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases: rationale, indications, technical aspects, complications and outcome. *Journal of visceral surgery*. 2012;149(2):e86-96.
129. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Santoro R, Vilgrain V, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Annals of surgery*. 2003;237(2):208-17.
130. Rubbia-Brandt L, Mentha G, Terris B. Sinusoidal obstruction syndrome is a major feature of hepatic lesions associated with oxaliplatin neoadjuvant chemotherapy for liver colorectal metastases. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006;202(1):199-200.
131. Fong Y, Bentrem DJ. CASH (Chemotherapy-Associated Steatohepatitis) costs. *Annals of surgery*. 2006;243(1):8-9.
132. Rubbia-Brandt L. [Hepatic lesions induced by systemic chemotherapy for digestive cancer]. *Annales de pathologie*. 2010;30(6):421-5.
133. Aloia T, Sebagh M, Plasse M, Karam V, Levi F, Giacchetti S, et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(31):4983-90.

134. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Annals of surgery*. 2006;243(1):1-7.
135. Schiffer E, Frossard JL, Rubbia-Brandt L, Mentha G, Pastor CM. Hepatic regeneration is decreased in a rat model of sinusoidal obstruction syndrome. *Journal of surgical oncology*. 2009;99(7):439-46.
136. Soriano PA, Liu N, Castillo E, Foster B, Artinyan A, Kim J, et al. Oxaliplatin but not irinotecan impairs posthepatectomy liver regeneration in a murine model. *International journal of hepatology*. 2011;2011:490463.
137. Nafidi O, Desy D, Letourneau R, Cote J, Plasse M, Vandenbroucke F, et al. Hypertrophy of the non-embolized liver after chemotherapy. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2009;11(2):103-7.
138. Zorzi D, Chun YS, Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey JN. Chemotherapy with bevacizumab does not affect liver regeneration after portal vein embolization in the treatment of colorectal liver metastases. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(10):2765-72.
139. Hora C, Romanque P, Dufour JF. Effect of sorafenib on murine liver regeneration. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2011;53(2):577-86.
140. Yigitler C, Farges O, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Abdalla EK, Belghiti J. The small remnant liver after major liver resection: how common and how relevant? *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2003;9(9):S18-25.
141. Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG, et al. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Annals of surgery*. 2003;237(5):686-91; discussion 91-3.

142. Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Uesaka K, Kin Y, et al. Changes in hepatic lobe volume in biliary tract cancer patients after right portal vein embolization. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1995;21(2):434-9.
143. Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, Donadon M, Loyer EM, Vauthey JN. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. *The British journal of surgery*. 2007;94(11):1386-94.
144. Nagano Y, Nagahori K, Kamiyama M, Fujii Y, Kubota T, Endo I, et al. Improved functional reserve of hypertrophied contra lateral liver after portal vein ligation in rats. *Journal of hepatology*. 2002;37(1):72-7.
145. de Graaf W, van Lienden KP, van den Esschert JW, Bennink RJ, van Gulik TM. Increase in future remnant liver function after preoperative portal vein embolization. *The British journal of surgery*. 2011;98(6):825-34.
146. de Graaf W, van den Esschert JW, van Lienden KP, van Gulik TM. Induction of tumor growth after preoperative portal vein embolization: is it a real problem? *Annals of surgical oncology*. 2009;16(2):423-30.
147. Hammond JS, Guha IN, Beckingham IJ, Lobo DN. Prediction, prevention and management of postresection liver failure. *The British journal of surgery*. 2011;98(9):1188-200.
148. Yoo H, Kim JH, Ko GY, Kim KW, Gwon DI, Lee SG, et al. Sequential transcatheter arterial chemoembolization and portal vein embolization versus portal vein embolization only before major hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(5):1251-7.
149. Ogata S, Belghiti J, Farges O, Varma D, Sibert A, Vilgrain V. Sequential arterial and portal vein embolizations before right hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *The British journal of surgery*. 2006;93(9):1091-8.

150. Figueras J, Belghiti J. The ALPPS Approach: Should We Sacrifice Basic Therapeutic Rules in the Name of Innovation? *World journal of surgery*. 2014.
151. Sugawara Y, Yamamoto J, Shimada K, Yamasaki S, Kosuge T, Takayama T, et al. Splenectomy in patients with hepatocellular carcinoma and hypersplenism. *Journal of the American College of Surgeons*. 2000;190(4):446-50.
152. Ito K, Ozasa H, Horikawa S. Effects of prior splenectomy on remnant liver after partial hepatectomy with Pringle maneuver in rats. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2005;25(2):438-44.
153. Ito K, Ozasa H, Yoneya R, Horikawa S. Splenectomy ameliorates hepatic ischemia and reperfusion injury mediated by heme oxygenase-1 induction in the rat. *Liver*. 2002;22(6):467-73.
154. Eipel C, Abshagen K, Ritter J, Cantre D, Menger MD, Vollmar B. Splenectomy improves survival by increasing arterial blood supply in a rat model of reduced-size liver. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2010;23(10):998-1007.
155. Ren YS, Qian NS, Tang Y, Liao YH, Liu WH, Raut V, et al. Beneficial effects of splenectomy on liver regeneration in a rat model of massive hepatectomy. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*. 2012;11(1):60-5.
156. Ikegami T, Shirabe K, Soejima Y, Yoshizumi T, Uchiyama H, Yamashita Y, et al. Strategies for successful left-lobe living donor liver transplantation in 250 consecutive adult cases in a single center. *Journal of the American College of Surgeons*. 2013;216(3):353-62.
157. Sato Y, Kobayashi T, Nakatsuka H, Yamamoto S, Oya H, Watanabe T, et al. Splenic arterial ligation prevents liver injury after a major hepatectomy by a

reduction of surplus portal hypertension in hepatocellular carcinoma patients with cirrhosis. *Hepato-gastroenterology*. 2001;48(39):831-5.

158. Troisi R, de Hemptinne B. Clinical relevance of adapting portal vein flow in living donor liver transplantation in adult patients. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2003;9(9):S36-41.

159. Troisi R, Ricciardi S, Smeets P, Petrovic M, Van Maele G, Colle I, et al. Effects of hemi-portocaval shunts for inflow modulation on the outcome of small-for-size grafts in living donor liver transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005;5(6):1397-404.

160. Wang H, Ohkohchi N, Enomoto Y, Usuda M, Miyagi S, Masuoka H, et al. Effect of portocaval shunt on residual extreme small liver after extended hepatectomy in porcine. *World journal of surgery*. 2006;30(11):2014-22; discussion 23-4.

161. Hessheimer AJ, Fondevila C, Taura P, Munoz J, Sanchez O, Fuster J, et al. Decompression of the portal bed and twice-baseline portal inflow are necessary for the functional recovery of a "small-for-size" graft. *Annals of surgery*. 2011;253(6):1201-10.

162. Boillot O, Sagnard P, Guillaud O, Ber CE, Pouyet M, Dumortier J. Adult left liver transplantation from split livers and living donors: a 14-year single-center experience. *Clinical transplantation*. 2013;27(4):571-81.

163. Boillot O, Delafosse B, Mechet I, Boucaud C, Pouyet M. Small-for-size partial liver graft in an adult recipient; a new transplant technique. *Lancet*. 2002;359(9304):406-7.

164. Xiao L, Li F, Wei B, Li B, Tang CW. Small-for-size syndrome after living donor liver transplantation: successful treatment with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2012;18(9):1118-20.
165. Tian Y, Jochum W, Georgiev P, Moritz W, Graf R, Clavien PA. Kupffer cell-dependent TNF-alpha signaling mediates injury in the arterialized small-for-size liver transplantation in the mouse. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(12):4598-603.
166. Petrowsky H, Breitenstein S, Slankamenac K, Vetter D, Lehmann K, Heinrich S, et al. Effects of pentoxifylline on liver regeneration: a double-blinded, randomized, controlled trial in 101 patients undergoing major liver resection. *Annals of surgery*. 2010;252(5):813-22.
167. Kawachi S, Shimazu M, Wakabayashi G, Tanabe M, Shirasugi N, Kumamoto Y, et al. Efficacy of intraportal infusion of prostaglandin E1 to improve the hepatic blood flow and graft viability in porcine liver transplantation. *Transplantation*. 1997;64(2):205-9.
168. Xu X, Man K, Zheng SS, Liang TB, Lee TK, Ng KT, et al. Attenuation of acute phase shear stress by somatostatin improves small-for-size liver graft survival. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2006;12(4):621-7.
169. Cirera I, Feu F, Luca A, Garcia-Pagan JC, Fernandez M, Escorsell A, et al. Effects of bolus injections and continuous infusions of somatostatin and placebo in patients

with cirrhosis: a double-blind hemodynamic investigation. *Hepatology* (Baltimore, Md). 1995;22(1):106-11.

170. Matrella E, Valatas V, Notas G, Roumpaki H, Xidakis C, Hadzidakis A, et al. Bolus somatostatin but not octreotide reduces hepatic sinusoidal pressure by a NO-independent mechanism in chronic liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2001;15(6):857-64.

171. Morris JB, Guerrero NH, Furth EE, Stellato TA. Somatostatin attenuates ischemic intestinal injury. *Am J Surg*. 1993;165(6):676-80.

172. Ferrer JV, Ariceta J, Guerrero D, Balen E, Herrera J, Lera JM. Prevention by somatostatine and N-acetylcysteine of multiorgan failure mediated by oxidative stress after intestinal ischemia. *Transplantation proceedings*. 1999;31(6):2570-1.

173. Reynaert H, Vaeyens F, Qin H, Hellemans K, Chatterjee N, Winand D, et al. Somatostatin suppresses endothelin-1-induced rat hepatic stellate cell contraction via somatostatin receptor subtype 1. *Gastroenterology*. 2001;121(4):915-30.

174. Kelly DM, Zhu X, Shiba H, Irefin S, Trenti L, Cocieru A, et al. Adenosine restores the hepatic artery buffer response and improves survival in a porcine model of small-for-size syndrome. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2009;15(11):1448-57.

175. Ikegami T, Shimada M, Imura S, Arakawa Y, Nii A, Morine Y, et al. Current concept of small-for-size grafts in living donor liver transplantation. *Surgery today*. 2008;38(11):971-82.

176. Ikegami T, Shirabe K, Yoshizumi T, Aishima S, Taketomi YA, Soejima Y, et al. Primary graft dysfunction after living donor liver transplantation is characterized by delayed functional hyperbilirubinemia. *American journal of transplantation : official*

journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2012;12(7):1886-97.

177. Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, Ikeda T, Kawanaka H, Uchiyama H, et al. The application of splenectomy to decompress portal pressure in left lobe living donor liver transplantation. *Fukuoka igaku zasshi = Hukuoka acta medica*. 2013;104(9):282-9.

178. Allard MA, Adam R, Bucur PO, Termos S, Cunha AS, Bismuth H, et al. Posthepatectomy portal vein pressure predicts liver failure and mortality after major liver resection on noncirrhotic liver. *Annals of surgery*. 2013;258(5):822-9; discussion 9-30.

179. Selzner M, Kashfi A, Cattral MS, Selzner N, Greig PD, Lilly L, et al. A graft to body weight ratio less than 0.8 does not exclude adult-to-adult right-lobe living donor liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2009;15(12):1776-82.

180. Kaido T, Mori A, Ogura Y, Hata K, Yoshizawa A, Iida T, et al. Lower limit of the graft-to-recipient weight ratio can be safely reduced to 0.6% in adult-to-adult living donor liver transplantation in combination with portal pressure control. *Transplantation proceedings*. 2011;43(6):2391-3.

181. Sato Y, Yamamoto S, Oya H, Nakatsuka H, Tsukahara A, Kobayashi T, et al. Splenectomy for reduction of excessive portal hypertension after adult living-related donor liver transplantation. *Hepato-gastroenterology*. 2002;49(48):1652-5.

182. Sampietro R, Ciccarelli O, Wittebolle X, Goffette P, Verbaandert C, Lerut J. Temporary transjugular intrahepatic portosystemic shunt to overcome small-for-size syndrome after right lobe adult split liver transplantation. *Transplant international* :

official journal of the European Society for Organ Transplantation. 2006;19(12):1032-4.

183. F N. Liver regeneration. *Journal of hepatology*. 2000;32:19-31.

184. M CA. El extraordinario fenómeno de la Regeneración hepática. Madrid 2006.

185. M CA. Mecanismos que regulan la regeneración hepática. Madrid: Instituto de España; 2008.

186. GK M. Liver regeneration. *Journal of cellular physiology*. 2007;213:286-300.

187. Su AI, Guidotti LG, Pezacki JP, Chisari FV, Schultz PG. Gene expression during the priming phase of liver regeneration after partial hepatectomy in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(17):11181-6.

188. Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2006;43(2 Suppl 1):S45-53.

189. Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2004;5(10):836-47.

190. Scarce LM, Laz TM, Hazel TG, Lau LF, Taub R. RNR-1, a nuclear receptor in the NGFI-B/Nur77 family that is rapidly induced in regenerating liver. *The Journal of biological chemistry*. 1993;268(12):8855-61.

191. Furchtgott LA, Chow CC, Periwal V. A model of liver regeneration. *Biophysical journal*. 2009;96(10):3926-35.

192. Pediaditakis P, Lopez-Talavera JC, Petersen B, Monga SP, Michalopoulos GK. The processing and utilization of hepatocyte growth factor/scatter factor following partial hepatectomy in the rat. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2001;34(4 Pt 1):688-93.

193. Furrer K, Tian Y, Pfammatter T, Jochum W, El-Badry AM, Graf R, et al. Selective portal vein embolization and ligation trigger different regenerative responses in the rat liver. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2008;47(5):1615-23.
194. Wilms C, Mueller L, Lenk C, Wittkugel O, Helmke K, Krupski-Berdien G, et al. Comparative study of portal vein embolization versus portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant using a mini-pig model. *Annals of surgery*. 2008;247(5):825-34.
195. Schoen JM, Lautt WW. iNOS is not involved in shear stress-induced nitric oxide release, which triggers the liver regeneration cascade. *Proceedings of the Western Pharmacology Society*. 2001;44:181-2.
196. Werlich T, Stiller KJ, Machnik G. Experimental studies on the stem cell concept of liver regeneration. II. Experimental and toxicologic pathology : official journal of the Gesellschaft fur Toxikologische Pathologie. 1999;51(1):93-8.
197. Kraizer Y, Mawasi N, Seagal J, Paizi M, Assy N, Spira G. Vascular endothelial growth factor and angiopoietin in liver regeneration. *Biochemical and biophysical research communications*. 2001;287(1):209-15.
198. LeCouter J, Moritz DR, Li B, Phillips GL, Liang XH, Gerber HP, et al. Angiogenesis-independent endothelial protection of liver: role of VEGFR-1. *Science (New York, NY)*. 2003;299(5608):890-3.
199. Pardee AB. G1 events and regulation of cell proliferation. *Science (New York, NY)*. 1989;246(4930):603-8.
200. Ming Z, Smyth DD, Lautt WW. Decreases in portal flow trigger a hepatorenal reflex to inhibit renal sodium and water excretion in rats: role of adenosine. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2002;35(1):167-75.

201. Kaiser GM, Fruhauf NR. Method of intracranial pressure monitoring and cerebrospinal fluid sampling in swine. *Laboratory animals*. 2007;41(1):80-5.
202. Grozinger G, Schenk M, Morgalla MH, Thiel C, Thiel K, Schuhmann MU. The values of cerebrovascular pressure reactivity and brain tissue oxygen pressure reactivity in experimental anhepatic liver failure. *Neurocritical care*. 2012;17(2):271-80.
203. Gerdes J, Li L, Schlueter C, Duchrow M, Wohlenberg C, Gerlach C, et al. Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67. *The American journal of pathology*. 1991;138(4):867-73.
204. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *Journal of cellular physiology*. 2000;182(3):311-22.
205. Kahn D, Hickman R, Terblanche J, von Sommoggy S. Partial hepatectomy and liver regeneration in pigs--the response to different resection sizes. *The Journal of surgical research*. 1988;45(2):176-80.
206. Hori T, Yagi S, Okamura Y, Iida T, Ogawa K, Tanaka H, et al. How to successfully resect 70 % of the liver in pigs to model an extended hepatectomy with an insufficient remnant or liver transplantation with a small-for-size graft. *Surgery today*. 2014.
207. Truant S, Oberlin O, Sergent G, Lebuffe G, Gambiez L, Ernst O, et al. Remnant liver volume to body weight ratio $\geq 0.5\%$: A new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007;204(1):22-33.
208. Lin XJ, Yang J, Chen XB, Zhang M, Xu MQ. The critical value of remnant liver volume-to-body weight ratio to estimate posthepatectomy liver failure in cirrhotic patients. *The Journal of surgical research*. 2014;188(2):489-95.

209. Marubashi S, Sakon M, Nagano H, Gotoh K, Hashimoto K, Kubota M, et al. Effect of portal hemodynamics on liver regeneration studied in a novel portohepatic shunt rat model. *Surgery*. 2004;136(5):1028-37.
210. Tanaka K, Ogura Y. "Small-for-size graft" and "small-for-size syndrome" in living donor liver transplantation. *Yonsei medical journal*. 2004;45(6):1089-94.
211. Soejima Y, Shirabe K, Taketomi A, Yoshizumi T, Uchiyama H, Ikegami T, et al. Left lobe living donor liver transplantation in adults. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2012;12(7):1877-85.
212. Botha JF, Langanas AN, Campos BD, Grant WJ, Freise CE, Ascher NL, et al. Left lobe adult-to-adult living donor liver transplantation: small grafts and hemiportocaval shunts in the prevention of small-for-size syndrome. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2010;16(5):649-57.
213. Campos BD, Botha JF. Strategies to optimize donor safety with smaller grafts for adult-to-adult living donor liver transplantation. *Current opinion in organ transplantation*. 2012;17(3):230-4.
214. Ogura Y, Hori T, El Moghazy WM, Yoshizawa A, Oike F, Mori A, et al. Portal pressure <15 mm Hg is a key for successful adult living donor liver transplantation utilizing smaller grafts than before. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2010;16(6):718-28.

215. Vibert E, Pittau G, Gelli M, Cunha AS, Jamot L, Faivre J, et al. Actual incidence and long-term consequences of posthepatectomy liver failure after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Surgery*. 2014;155(1):94-105.
216. Vasavada BB, Chen CL, Zakaria M. Portal flow is the main predictor of early graft dysfunction regardless of the GRWR status in living donor liver transplantation - A retrospective analysis of 134 patients. *International journal of surgery (London, England)*. 2013.
217. Yagi S, Iida T, Hori T, Taniguchi K, Yamamoto C, Yamagiwa K, et al. Optimal portal venous circulation for liver graft function after living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2006;81(3):373-8.
218. Yoshimura Y, Kubo S, Shirata K, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, et al. Risk factors for postoperative delirium after liver resection for hepatocellular carcinoma. *World journal of surgery*. 2004;28(10):982-6.

11.- Anexos.

11.1.- Tablas del modelo de hepatectomía secuencial

	Valores Basales	Valores tras resecar el 80% del parénquima	p
Peso Hígado (gr)	793.81±95.14	239.89±169.91	<0,001
Frecuencia cardíaca (latidos/minuto)	100.66±20.27	120.00±17.63	0,001
PVC (mm Hg)	6.88±3.44	5.33±3.80	0,03
TAS (mm Hg)	116.50±18.88	98.13±13.25	0,07
PP (mm Hg)	8.50±2.00	12.00±3.46	0,01
FP (mL/min)	951.25±397.40	626.25±435.65	0,039
FP por 100g de peso (mL/min/100g)	120.93±54.39	379±178	0,004
FA (mL/min)	175.75±40.43	50±29	<0,001
FA por 100g de peso (mL/min/100g)	22.46±5.36	38±24	0,08
FHT (mL/min)	1127.00±432.20	676±449	0,01
Porcentaje portal del FHT (%)	83.07±4.79	91±5	0,015
Porcentaje arterial del FHT (%)	16.92±4.79	8.97±5.55	0,015
Gradiente portosistémico (mm de Hg)	1.87±1.88	6.62±3.58	0,001

Tabla4. Comparación de datos hemodinámicos hepáticos y sistémicos, basales y al final de la resección (test de la t de student para datos pareados). (PVC presión venosa central, TAS tensión arterial sistólica, PP presión portal, FP flujo portal, FA flujo arterial hepático, FHT flujo hepático total).

11.2.- Tablas de hemodinámica en el modelo de hepatectomía hiperextendida

11.2.1.- Datos Basales

	Control	Precondicionamiento	p
Temperatura (°)	36.97±1.00	36.77±1.84	0.97
GC (l/min/m²)	3.090±0.52	3.14±0.68	0.88
CFI (l/min)	5.93±2.04	5.62±1.21	0.64
GEDI (ml/m²)	578.56±174.852	654.70±173.96	0.32
ELWI (ml/kg)	12.67±4.84	13.90±6.38	0.77
PVPI	2.65±0.21	2.66±0.50	1.00
PAS (mm de Hg)	113.2±19.39	135.30±24.23	0.06
PAD (mm de Hg)	81.20±19.78	88.70±20.61	0.49
PAM (mm de Hg)	90.60±22.52	106.83±20.55	0.14
FC (lpm)	90.40±22.04	82,10±13.78	0.52
IVS (ml/m²)	36.33±11.20	34.56±12.62	0.86
VVS (%)	23.75±6.71	25.89±5.66	0.66
Dpmax (mm Hg/seg)	508.75±226.576	706.33±448.60	0.38
RVS (dyn*s*cm⁻⁵m²)	1868.25±774.31	2977.25±1408.64	0.12

Tabla 5. Muestra los datos hemodinámicos basales en ambos grupos.

11.2.2.-Datos post-resección

	Control	Precondicionamiento	p
Temperatura (°)	36.14±1.11	35.59±1.72	0.43
GC (l/min/m²)	3.02±2.00	2.62±0.85	0.96
CFI (l/min)	7.84±1.03	5.30±1.86	0.05
GEDI (ml/m²)	509.22±384.32	566.10±249.24	0.15
ELWI (ml/kg)	15.56±8.84	14.44±6.54	0.73
PVPI	3.35±0.91	3.84±1.72	0.85
PAS (mm de Hg)	97.20±20.21	119.00±8.13	0.00
PAD (mm de Hg)	66.40±13.40	71.80±14.65	0.39
PAM (mm de Hg)	79.63±15.87	88.73±12.11	0.19
FC (lpm)	116.80±24.72	93.50±34.12	0.08
IVS (ml/m²)	20.11±9.44	36.13±14.59	0.02
VVS (%)	20.38±4.83	19,89±6.95	0.88
Dpmax (mm Hg/seg)	581.88±294.29	842.10±354.41	0.23
RVS (dyn*s*cm⁻⁵m²)	2251.25±1113.19	2748.22±1616.70	0.82

Tabla 6. Muestra los datos hemodinámico después de la resección en ambos grupos.

11.2.3. Datos a las 24 horas

	Control	Precondicionamiento	p
Temperatura (°)	36.62±2.20	40.57±0.65	0.04
GC (l/min/m²)	3.72±0.82	4.01±2.01	0.85
CFI (1/min)	9.68±3.54	10.40	0.77
GEDI (ml/m²)	440.86±105.4 6	351.00±175.05	0.18
ELWI (ml/kg)	12.86±1.95	9.75±5.85	0.39
PVPI	3.00±0.70	3.00	1.00
PAS (mm de Hg)	78.29±25.68	68.50±18.37	0.39
PAD (mm de Hg)	45.29±18.58	35.33±12.66	0.42
PAM (mm de Hg)	61.10±23.79	48.75±13.96	0.34
FC (lpm)	120.29±27.25	182.25±8.61	0.00
IVS (ml/m²)	32.83±9.70	17.00±5.29	0.02
VVS (%)	20.50±8.57	23.25±8.95	0.39
Dpmax (mm Hg/seg)	673.71±433.0 1	644.33±283.87	1.00
RVS (dyn*s*cm⁻⁵m²)	1234.50±353. 10	989.00±459.99	0.56

Tabla 7. Muestra los datos hemodinámicos a las 24 horas en ambos grupos.

11.3.- Tablas de hemodinámica en el modelo de hepatectomía extendida

11.3.1.- Datos basales

	Control	Precondicionamiento	p
Temperatura (°)	35.76±1.37	36.98±0.46	0.07
GC (l/min/m²)	2.99±0.26	3.41±0.86	0.34
CFI (l/min)	4.40±0.60	5.35±0.49	0.08
GEDI (ml/m²)	795.40±187.17	817.00±251.44	0.91
ELWI (ml/kg)	19.00±9.84	16.80±3.42	0.83
PVPI			
PAS (mm de Hg)	120.20±16.39	132.20±12.31	0.20
PAD (mm de Hg)	85.40±17.48	990.80±14.00	0.91
PAM (mm de Hg)	100.50±18.73	107.40±10.85	0.62
FC (lpm)	77.80±16.93	64.80±7.91	0.17
IVS (ml/m²)	34.67±2.88	49.00±4.00	0.04
VVS (%)	20.60±9.68	20.50±4.65	0.80
Dpmax (mm Hg/seg)	573.25±154.22	493.60±161.11	0.80
RVS (dyn*s*cm⁻⁵m²)	3345.00±629.32	2815.00±207.90	0.24

Tabla 8. Muestra los datos hemodinámicos basales en ambos grupos.

11.3.2.- Datos post-resección

	Control	Precondicionamiento	p
Temperatura (°)	36.02±1.63	35.72±0.56	0.46
GC (l/min/m²)	3.10±0.66	2.50±0.29	0.25
CFI (l/min)	5.03±0.72	4.500±1.13	0.24
GEDI (ml/m²)	801.20±211.00	721.00±104.88	0.46
ELWI (ml/kg)	21.40±9.86	18.00±8.91	0.40
PVPI	2.70		
PAS (mm de Hg)	93.80±14,34	108.00±12.08	0.11
PAD (mm de Hg)	67.00±14.07	72.80±16.30	0.60
PAM (mm de Hg)	77.20±13.40	87.00±14.40	0.29
FC (lpm)	95.20±12.98	67.00±15.95	0.02
IVS (ml/m²)	34.50±13.98	31.33±2.51	1.00
VVS (%)	21.20±6.09	17.20±4.60	0.29
Dpmax (mm Hg/seg)	584.40±123.15	490.00±111.26	0.17
RVS (dyn*s*cm⁻⁵m²)	2352.50±350.01	3420.00±816.82	0.24

Tabla 9. Muestra los datos hemodinámicos después de la resección en ambos grupos.

11.3.3.- Datos a las 24 horas

	Control	Precondicionamiento	p
Temperatura (°)	36.54±3.12	38.05±1.38	0.62
GC (l/min/m²)	3.78±1.73	4.66±1.05	0.32
CFI (l/min)	4.700	10.33±1.15	0.18
GEDI (ml/m²)	685.00±278.16	648.25±134.94	1.00
ELWI (ml/kg)	18.00±6.04	22.50±6.75	0.26
PVPI	3.30	6.800	0.31
PAS (mm de Hg)	99.60±10.73	94.75±27.75	0.80
PAD (mm de Hg)	54.40±2.70	49.00±10.80	0.71
PAM (mm de Hg)	73.40±5.12	70.25±16.80	0.71
FC (lpm)	100.00±43.78	127.75±37.59	0.26
IVS (ml/m²)	38.40±14.60	46.50±7.77	0.55
VVS (%)	16.80±7.01	14.33±5.03	0.65
Dpmax (mm Hg/seg)	793.00±425.64	639.00±413.56	0.46
RVS (dyn*s*cm⁻⁵m²)	2074.00±653.16	1385.00	0.65

Tabla 10. Muestra los datos hemodinámicos a las 24 horas en ambos grupos.

11.4.-Tablas de hemodinámica hepática en el modelo de hepatectomía hiperextendida

11.4.1.- Datos basales

	Control	Precondicionamiento	p
FP mL/min	640.80±189.19	432.5±235.83	0.08
FA mL/min	334.50±231.13	363.40±177.62	0.44
PP mmHg	9.40±4.00	11.40±4.64	0.20
GDPS mmHg	1.11±1.90	2.50±5.27	0.41
FA100g mL/min/100g	34.73±22.90	41.19±16.17	0.11
FP100g mL/min/100g	68.38±23.54	49.01±24.46	0.11
FHT mL/min	975.30±214.10	795.90±388.96	0.21
PIa	0.61±0.32	0.60±0.26	0.92
PIp	0.39±0.21	0.35±0.22	0.61
%FA/FHT	32.71±17.36	47.56±10.54	0.03
%FP/FHT	67.28±17.36	52.43±10.54	0.03

Tabla 11. Datos de hemodinámica hepática basales en ambos grupos.

11.4.2.- Datos post-resección

	Control	Precondicionamiento	p
FP mL/min	381.40±170.70	427.20±289.81	1.00
FA mL/min	46.70±20.00	89.90±60.38	0.04
PP mmHg	20.90±4.50	16.10±4.06	0.05
GDPS mmHg	13.22±7.16	18.00±10.40	0.49
FA100g mL/min/100g	28.94±9.76	58.95±36.82	0.17
FP100g mL/min/100g	245.02±115.62	295.01±211.02	0.88
FHT mL/min	428.10±170.61	517.10±343.41	0.85
Pla	3.97±1.48	2.73±1.69	0.16
Plp	0.47±0.54	0.80±0.63	0.03
%FA/FHT	12.17±6.33	18.18±6.34	0.04
%FP/FHT	87.82±6.33	81.81±6.34	0.04

Tabla 12. Datos de hemodinámica post-resección en ambos grupos.

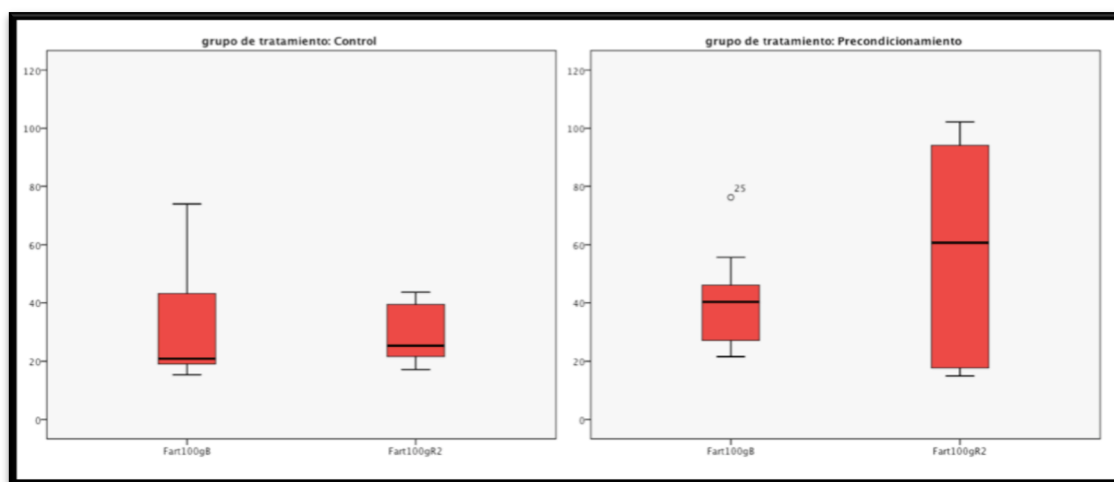


Fig. 95 Diagrama de cajas mostrando la evolución del Fart/100g en ambos grupos.

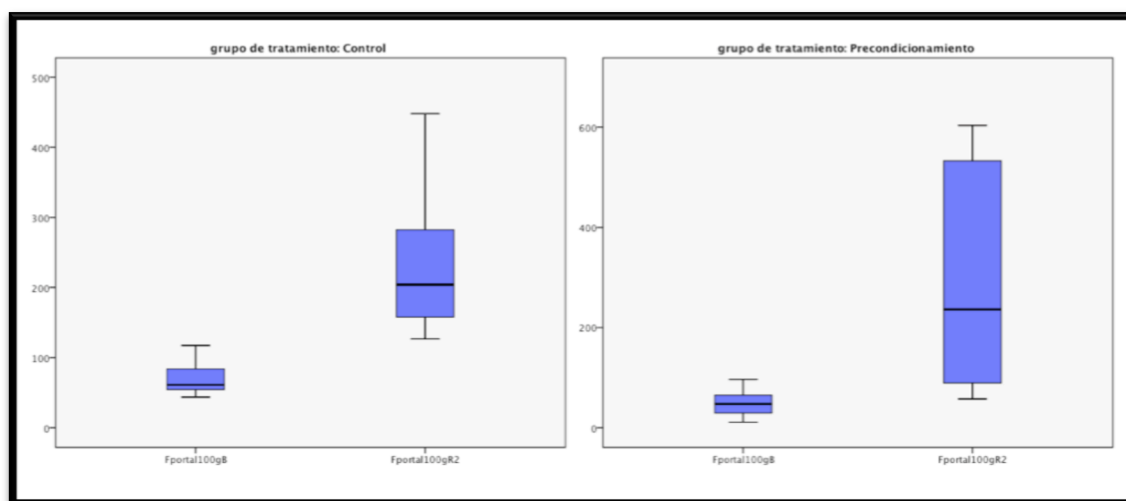


Fig. 96 Diagrama de cajas mostrando la evolución del Fportal/100g en ambos grupos.

11.5.-Tablas de hemodinámica hepática en el modelo de hepatectomía extendida

11.5.1.- Datos basales

	Control	Precondicionamiento	p
FP mL/min	646.00±314.21	577.2±105.40	0.75
FA mL/min	215.20±66.29	478.80±167.74	0.01
PP mmHg	5.20± 1.92	8.60±2.70	0.05
GDPS mmHg	1.20±1,92	3.00±1.00	0.10
FA100g mL/min/100g	11.18±3.37	45.69±22.37	0.02
FP100g mL/min/100g	45.24±25.39	54.64±20.94	0.18
FHT mL/min	861.20±295.12	1016.00±313.57	0.60
Pla	0.92±0.51	0.46±0.13	0.03
Plp	0.40±0.24	0.44±0.39	0.91
%FA/FHT	27.01±9.8	47.20±6.53	0.00
%FP/FHT	72.98±9.80	60.49±16.42	0.07

Tabla 13. Datos basales de la hemodinámica hepática en ambos grupos.

11.5.2.- Datos post-resección

	Control	Precondicionamiento	p
FP mL/min	340.20±111.51	431.80±120.46	0.29
FA mL/min	43.40±12.72	94.80±76.50	0.07
PP mmHg	9.80±2.77	10.60±1.94	0.59
GDPS mmHg	4.80±4.20	5.60±2.40	0.83
FA100g mL/min/100g	4.41±0.98	30.02±34.77	0.01
FP100g mL/min/100g	40.14±12.30	109.49±45.67	0.01
FHT mL/min	383.60±109.60	531.60±69.33	0.07
PIa	3.76±0.90	2.30±1,16	0.10
PIp	0.27±0.05	0.60±0.16	0.01
%FA/FHT	12.00±4.55	18.64±16.96	0.60
%FP/FHT	87.99±4.55	80.35±16.47	0.34

Tabla 14. Datos de la hemodinámica hepática después de la resección en ambos grupos.

11.6- Tablas sobre el remanente hepático en el modelo de hepatectomía hiperextendida

11.6.1.- Datos del peso del hígado

	CONTROL	PRECONDICIONAMIENTO	p
Peso hígado total g	952.77±110.86	859.50±195.83	0.29
Peso hígado remanente g	159.13±34.14	164.50±58.17	0.82
% de hígado remanente	16.89±3.97	20.19±8.77	0.54

Tabla 15. Datos del peso del hígado en ambos grupos.

11.6.2.- Datos de volumen hepático

	CONTROL	PRECONDICIONAMIENTO	p
Volumen hepático total precirugía. (cc)	1294.77±172.91	1038.85±384.09	0.20
Volumen hepático funcional precirugía (cc)	1217.15±175.02	957.84±341.02	0.12
Volumen remanente estimado precirugía (cc)	135.32±23.70	122.96±55.99	0.20
Volumen remanente (cc)	89.22±32.09	98.87±41.44	0.77
Porcentaje remanente estimado precirugía (%)	10.41±0.52	11.94±3.17	0.77
Porcentaje remanente (%)	8.86±2.59	11.39±2.77	0.16

Tabla 16. Datos del volumen hepático en ambos grupos.

11.7.- Tablas sobre el remanente hepático en el modelo de hepatectomía extendida

11.7.1.- Datos del peso del hígado

	CONTROL	PRECONDICIONAMIENTO	p
Peso hígado total g	1591.00±62.79	1126.60±247.75	0.02
Peso hígado remanente g	885.75±43.40	431.40±181.16	0.01
% de hígado remanente	57.00±1.27	37.12±7.62	0.02

Tabla 17. Datos del peso del hígado en ambos grupos.

11.7.2.- Datos de volumen hepático

	CONTROL	PRECONDICIONAMIENTO	p
Volumen hepático total precirugía. (cc)	1042.36±199.52	1196.66±133.75	0.17
Volumen hepático funcional precirugía (cc)	968.08±185.10	1111.52±113.89	0.17
Volumen remanente estimado precirugía (cc)	323.84±89.38	303.44±55.28	0.91
Volumen remanente (cc)	323.50±91.53	366.96±68.53	0.34
Porcentaje remanente estimado precirugía (%)	31.07±5.79	25.55±5.20	0.11
Porcentaje remanente (%)	34.07±6.15	34.04±5.21	0.91

Tabla 18. Datos del volumen hepático en ambos grupos.

11.8.- Tablas de los datos de la función hepática medida con el PDR en el modelo de hepatectomía hiperextendida

	Control	Precondicionamiento	p
PDR-b	12.30±5.47	16.60±9.83	0.199
R15-b	17.53±10.86	13.66±9.87	0.29
PDR-r	4.54±1.82	9.51±4.20	0.03
R15-r	52.12±13.00	43.80±32.24	0.74
PDR-24h	3.74±1.18	3.33±1.66	0.56
R15-24h	58.57±10.71	61.86±14.53	0.56

Tabla 19. Datos de la función hepática medida con el PDR (%/min) en ambos grupos. (Basal-b, post-resección-r, a las 24 horas-24h)

11.9.- Tablas de los datos de la función hepática medida con el PDR en el modelo de hepatectomía extendida

	Control	Precondicionamiento	p
PDR-b	8.82±2.19	18.56±5.86	0.00
R15-b	27.76±8.40	7.90±5.29	0.00
PDR-r	4.38±1.86	7.68±4.07	0.07
R15-r	53.44±13.95	35.56±15.38	0.07
PDR-24h	2.37±0.95	7.50±2.28	0.02
R15-24h	73.65±17.06	33.90±11.19	0.02

Tabla 20. Datos de la función hepática medida con el PDR (%/min) en ambos grupos. (Basal-b, post-resección-r, a las 24 horas-24h)

11.10.- Tablas y gráficos de la evolución de la coagulación, bioquímica y hematimetría en el modelo de hepatectomía hiperextendida

11.10.1.- Datos basales

<i>Basal</i>	Hemoglobina (g/dl)	Hematócrito (%)	Plaquetas (10 ³ μL)	Leucocitos (10 ³ μL)
Control	9.98±1.33	30.61±4.82	370.89±139.77	19.02±7.36
Precondicionamiento	9.11±2.55	27.30±6.84	375.00±58.65	19.17±5.10
p	0.34	0.21	0.96	0.74

Tabla 21. Datos de hematimetría basales en ambos grupos.

<i>Basal</i>	TP (seg)	INR	APTT (seg)
Control	13.04±3.70	0.89±0.09	19.86±4.01
<u>Precondicionamiento</u>	14.26±1.74	0.94±0.16	23.31±9.54
p	0.74	0.23	0.17

Tabla 22. Datos de la coagulación basales en ambos grupos.

<i>Basal</i>	Glucosa (mg/dL)	ALT (UI/L)	AST (UI/L)	Bilirrubina (mg/dL)	GGT (UI/L)	FA (UI/L)	LDH (UI/L)	Creat (mg/dL)
Control	116.40±38.62	51.10±27.82	60.75±22.50	0.38±0.29	40.10±9.71	267.00±176.06	1076.00±389.01	1.39±0.74
Precondicionamiento	130.50±32.11	40.70±16.43	95.70±43.93	0.24±0.08	32.00±14.55	298.50±126.517	1238.20±361.47	1.79±0.73
p	0.36	0.73	0.09	0.28	0.03	0.59	0.38	0.32

Tabla 23. Datos de la bioquímica basales en ambos grupos.

11.10.2.- Datos post-resección

<i>Basal</i>	Hemoglobina (g/dl)	Hematócrito (%)	Plaquetas (10 ³ µL)	Leucocitos (10 ³ µL)
Control	8.92±0.91	27.08±2.90	313.20±101.18	17.94±9.19
Precondicionamiento	9.09±2.42	27.41±6.90	310.50±62.56	11.76±2.98
p	0.52	0.47	0.82	0.07

Tabla 24. Datos de la hematimetría post-resección en ambos grupos.

<i>Basal</i>	TP (seg)	INR	APTT (seg)
Control	12.27±2.62	0.90±0.08	17.06±1.95
<u>Precondicionamiento</u>	13.89±1.96	1.03±0.90	17.72±6.10
p	0.34	0.44	0.74

Tabla 25. Datos de la coagulación post-resección en ambos grupos.

<i>Basal</i>	Glucosa (mg/dL)	ALT (UI/L)	AST (UI/L)	Bilirrubina (mg/dL)	GGT (UI/L)	FA (UI/L)	LDH (UI/L)	Creat (mg/dL)
Control	191.10±63.38	37.70±11.89	119.33±72.49	0.51±0.27	30.40±11.39	255.10±179.74	1036.50±501.52	1.40±0.66
Precondicionamiento	209.22±125.94	43.80±12.40	177.50±95.65	0.39±0.19	24.20±10.05	266.75±88.63	1267.50±333.647	1.69±0.61
p	1.00	0.28	0.07	0.36	0.25	0.85	0.42	0.25

Tabla 26. Datos de la bioquímica post-resección en ambos grupos.

11.10.3.- Datos a las 24 horas

<i>Basal</i>	Hemoglobina (g/dl)	Hematócrito (%)	Plaquetas (10 ³ μL)	Leucocitos (10 ³ μL)
Control	7.15±0.64	22.06±2.01	233.25±79.94	28.40±18.25
Precondicionamiento	9.05±2.39	28.10±7.58	275.25±67.68	30.90±5.42
p	0.17	0.17	0.49	0.67

Tabla 26. Datos de hematimetría a las 24 horas en ambos grupos.

<i>Basal</i>	TP (seg)	INR	APTT (seg)
Control	23.35±3.61	1.94±0.33	27.41±13.54
<u>Precondicionamiento</u>	19.025±1.67	1.44±0.19	30.00±9.55
p	0.05	0.01	0.30

Tabla 27. Datos de la coagulación a las 24 horas en ambos grupos.

<i>Basal</i>	Glucosa (mg/dL)	ALT (UI/L)	AST (UI/L)	Bilirrubina (mg/dL)	GGT (UI/L)	FA (UI/L)	LDH (UI/L)	Creat (mg/dL)
Control	222.57±173.16	79.88±44.87	617.89±451.08	1.72±0.55	42.00±15.97	779.14±441.12	2465.50±934.80	2.29±1.50
Precondicionamiento	74.50±39.77	48.75±9.91	342.75±130.88	1.34±0.27	34.75±12.58	670±163.08	2175.50±503.99	4.70±1.94
p	0.03	0.30	0.18	0.18	0.44	0.90	0.77	0.08

Tabla 28. Datos de la bioquímica a las 24 horas en ambos grupos.

11.11.- Tablas de la evolución de la coagulación, bioquímica y hematimetría en el modelo de hepatectomía extendida

11.11.1.- Datos basales

<i>Basal</i>	Hemoglobina (g/dl)	Hematócrito (%)	Plaquetas (10 ³ μL)	Leucocitos (10 ³ μL)
Control	10.88±0.66	32.58±2.64	401.00±87.44	18.78±5.25
Precondicionamiento	7.88±0.78	25.70±4.68	265.60±70.80	19.38±6.04
p	<0.01	0.02	0.02	0.60

Tabla 29. Datos de hematimetría basales en ambos grupos.

<i>Basal</i>	TP (seg)	INR	APTT (seg)
Control	14.50±0.43	1.02±0.04	29.02±6.41
<u>Precondicionamiento</u>	14.46±0.84	0.96±0.06	34.54±6.44
p	0.91	0.91	0.11

Tabla 30. Datos de coagulación basales en ambos grupos.

<i>Basal</i>	Glucosa (mg/dL)	ALT (UI/L)	AST (UI/L)	Bilirrubina (mg/dL)	GGT (UI/L)	FA (UI/L)	LDH (UI/L)	Creat (mg/dL)
Control	139.00±57.21	40.60±10.50	41.60±26.76	0.21±0.19	34.60±12.70	350.80±118.81	945.80±176.54	2.11±0.59
Precondicionamiento	101.20±21.44	43.80±8.67	66.40±9.45	0.23±0.14	20.80±6.76	397.60±71.84	1125.80±69.00	1.95±0.40
p	0.11	0.75	0.11	0.75	0.05	0.60	0.07	0.75

Tabla 31. Datos de la bioquímica hepática basales en ambos grupos.

11.11.2.- Datos post-resección

<i>Basal</i>	Hemoglobina (g/dl)	Hematócrito (%)	Plaquetas (10 ³ µL)	Leucocitos (10 ³ µL)
Control	11.26±0.39	33.18±1.58	376.40±58.72	17.84±3.63
Precondicionamiento	8.48±0.33	25.60±2.13	267.00±68.04	17.50±9.71
p	<0.01	<0.01	0.02	0.46

Tabla 32. Datos de la hematimetría post-resección en ambos grupos.

<i>Basal</i>	TP (seg)	INR	APTT (seg)
Control	18.70±5.77	0.92±0.06	30.50±4.35
<u>Precondicionamiento</u>	16.82±4.62	0.99±0.07	34.32±3.46
p	0.91	0.11	0.11

Tabla 33. Datos de la coagulación post-resección en ambos grupos.

<i>Basal</i>	Glucosa (mg/dL)	ALT (UI/L)	AST (UI/L)	Bilirrubina (mg/dL)	GGT (UI/L)	FA (UI/L)	LDH (UI/L)	Creat (mg/dL)
Control	133.40±45.98	41.00±10.14	110.00±56.00	0.32±0.14	33.80±12.67	372.00±112.17	1119.20±178.19	2.12±0.54
Precondicionamiento	140.60±34.50	42.80±6.53	168.00±58.63	0.37±0.13	19.80±7.66	350.60±46.63	1368.00±247.45	1.94±0.42
p	0.60	0.46	0.11	0.46	0.05	0.46	0.11	0.46

Tabla 34. Datos de la bioquímica hepática post-resección en ambos grupos.

11.11.3.- Datos a las 24 horas

<i>Basal</i>	Hemoglobina (g/dl)	Hematócrito (%)	Plaquetas (10 ³ μL)	Leucocitos (10 ³ μL)
Control	10.04±1.44	30.12±4.11	308.40±57.81	21.94±10.11
Precondicionamiento	9.27±1.06	27.77±3.43	249.50±59.51	20.22±6.77
p	0.38	0.46	0.14	0.62

Tabla 35. Datos de la hematimetría a las 24 horas en ambos grupos.

<i>Basal</i>	TP (seg)	INR	APTT (seg)
Control	17.48±0.84	1.37±0.29	38.20±14.45
<u>Precondicionamiento</u>	19.62±5.13	1.23±0.04	48.25±18.92
p	1.00	0.26	0.32

Tabla 36. Datos de la coagulación a las 24 horas en ambos grupos.

<i>Basal</i>	Glucosa (mg/dL)	ALT (UI/L)	AST (UI/L)	Bilirrubina (mg/dL)	GGT (UI/L)	FA (UI/L)	LDH (UI/L)	Creat (mg/dL)
Control	167.40±78.01	35.60±7.43	184.00±45.12	1.31±0.50	31.80±9.36	887.00±203.26	1395.00±77.94	2.63±0.85
Precondicionamiento	88.50±51.05	47.75±29.90	211.25±43.87	0.95±0.61	25.50±8.69	554.00±68.97	1604.75±527.00	2.17±0.56
p	0.14	0.38	0.22	0.46	0.11	0.01	0.80	0.32

Tabla 37. Datos de la bioquímica hepática a las 24 horas en ambos grupos.

11.12.- Tablas y gráficos de los datos del daño histológico en el modelo de hepatectomía hiperextendida

	Daño Basal	Daño post-resección	Daño a las 24h
Control	0.75±1.16	5.62±2.55	4.62±3.06
Precondicionamiento	1.40±1.71	4.60±1.64	3.60±2.30
p	0.43	0.31	0.55

Tabla 38. Datos de la evolución del daño histológico medido con el score histológico en ambos grupos.

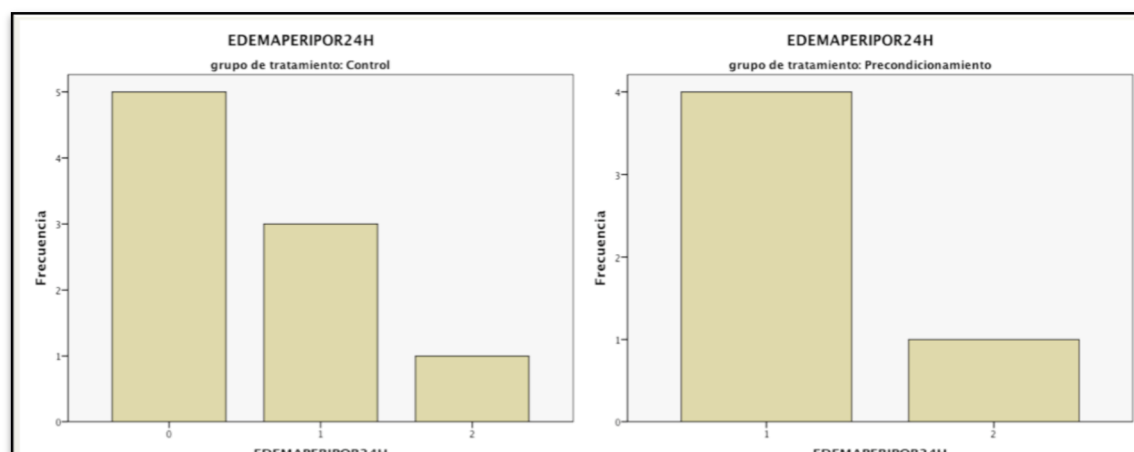


Fig. 95 Evolución del edema periportal a las 24 horas entre los dos grupos.

	Ki 67 b	Ki 67 post	Ki 67 24h
Control	2.75±1.50	2.75±1.50	4.00±4.00
Precondicionamiento	2.00±0.00	3.20±1.64	9.25±7.89
p	0.26	0.65	0.21

Tabla 39. Datos de la regeneración hepática medida con el Ki-67 en ambos grupos.

	Control	Precondicionamiento	p
Congestión basal	0.44±0.52	0.40±0.69	0.66
Congestión post-resección	1.20±0.44	1.10±0.73	0.40
Congestión 24h	0.89±0.78	0.40±0.54	0.24
Hemorragia basal	0.00±0.00	0.10±0.31	0.34
Hemorragia post-resección	0.89±1.05	1.20±0.91	0.41
Hemorragia 24h	1.22±1.09	0.40±0.54	0.15
Edema periportal basal	0.22±0.44	0.50±0.85	0.56
Edema periportal post-resección	1.78±0.83	0.70±0.82	0.01
Edema periportal 24h	0.56±0.72	1.20±0.44	0.07
Edema septal basal	0.11±0.33	0.40±0.69	0.30
Edema septal postresección	1.22±0.66	0.70±0.67	0.10
Edema septal 24h	0.44±0.72	0.60±0.54	0.49
Desprendimiento endotelial basal	0.00±0.00	0.00±0.00	1.00
Desprendimiento endotelial post-resección	0.56±0.52	0.80±0.63	0.39
Desprendimiento endotelial 24h	1.00±0.70	0.40±0.54	0.12
Necrosis basal	0.00±0.00	0.00±0.00	1.00
Necrosis post-resección	0.00±0.00	0.10±0.31	0.34
Necrosis 24h	0.11±0.33	0.60±0.54	0.06
Apoptosis basal	0.00±0.00	0.00±0.00	1.00
Apoptosis post-resección	0.00±0.00	0.00±0.00	1.00
Apoptosis 24h	0.25±0.46	0.00±0.00	0.24

Tabla 40. Evolución de la puntuación de las variables histológicas en ambos grupos.

11.13.- Tablas y gráficos de los datos del daño histológico en el modelo de hepatectomía extendida

	Control	Precondicionamiento	p
Congestión basal	0.20±0.44	0.80±0.44	0.72
Congestión post-resección	0.80±0.83	1.60±1.51	0.38
Congestión 24h	0.40±0.54	1.00±1.00	0.30
Hemorragia basal	0.00±0.00	0.00±0.00	1.00
Hemorragia post-resección	0.40±0.89	0.40±0.54	0.69
Hemorragia 24h	0.20±0.44	0.40±0.54	0.51
Edema periportal basal	0.00±0.00	0.40±0.54	0.13
Edema periportal post-resección	0.60±0.54	1.20±0.83	0.21
Edema periportal 24h	0.20±0.44	1.00±0.70	0.06
Edema septal basal	0.00±0.00	0.40±0.54	0.13
Edema septal postresección	0.40±0.54	0.80±0.44	0.22
Edema septal 24h	0.00±0.00	0.40±0.89	0.31
Desprendimiento endotelial basal	0.00±0.00	0.00±0.00	1.00
Desprendimiento endotelial post-resección	0.00±0.00	0.25±0.50	0.26
Desprendimiento endotelial 24h	0.00±0.00	0.80±1.30	0.13
Necrosis basal	0.00±0.00	0.00±0.00	1.00
Necrosis post-resección	0.00±0.00	0.00±0.00	1.00
Necrosis 24h	0.60±0.89	0.40±0.89	0.60
Apoptosis basal	0.00±0.00	0.00±0.00	1.00
Apoptosis post-resección	0.00±0.00	0.00±0.00	1.00
Apoptosis 24h	0.20±0.44	0.00±0.00	0.31

Tabla 41. Evolución de la puntuación de las variables histológicas en ambos grupos.

	Daño Basal	Daño post-resección	Daño a las 24h
Control	0.20±0.44	2.20±2.16	1.60±0.54
Precondicionamiento	1.60±0.89	5.25±2.50	4.00±2.12
p	0.01	0.07	0.06

Tabla 42. Evolución del daño histológico medido con el score histológico en ambos grupos.

11.14.- Correlaciones (índice Rho de Spearman)

11.14.1-Correlación entre presión portal y flujos

a.- Modelo de hepatectomía hiperextendida. (Tabla 43)

Correlaciones			PI portal R2	Flujo_portal_R2	PI arterial R2	Flujo_arterial_R2	Fportal100g R2	Fart100gR2	HVPGR2	Pportal_R2
Rho de Spearman	PI portal R2	Coefficiente de correlación	1,000	-,765**	-,625	,056	-,585	-,055	-,052	-,006
		Sig. (bilateral)	.	,000	,013	,827	,011	,829	,838	,982
		N	18	18	15	18	18	18	18	18
	Flujo_portal_R2	Coefficiente de correlación	-,765**	1,000	,209	,558	,892**	,630**	-,008	-,099
		Sig. (bilateral)	,000	.	,454	,011	,003	,972	,677	
		N	18	20	15	20	20	20	20	20
	PI arterial R2	Coefficiente de correlación	-,625	,209	1,000	-,803**	,167	-,598	,082	,076
		Sig. (bilateral)	,013	,454	.	,000	,553	,019	,772	,787
		N	15	15	15	15	15	15	15	15
	Flujo_arterial_R2	Coefficiente de correlación	,056	,558	-,803**	1,000	,460	,927**	,004	-,049
		Sig. (bilateral)	,827	,011	,000	.	,042	,000	,987	,836
		N	18	20	15	20	20	20	20	20
	Fportal100gR2	Coefficiente de correlación	-,585	,892**	,167	,460	1,000	,618**	,110	,020
		Sig. (bilateral)	,011	,000	,553	,042	.	,004	,644	,934
		N	18	20	15	20	20	20	20	20
	Fart100gR2	Coefficiente de correlación	-,055	,630**	-,598	,927**	,618**	1,000	,155	,122
		Sig. (bilateral)	,829	,003	,019	,000	,004	.	,515	,609
		N	18	20	15	20	20	20	20	20
	HVPGR2	Coefficiente de correlación	-,052	-,008	,082	,004	,110	,155	1,000	,835**
		Sig. (bilateral)	,838	,972	,772	,987	,644	,515	.	,000
		N	18	20	15	20	20	20	20	20
	Pportal_R2	Coefficiente de correlación	-,006	-,099	,076	-,049	,020	,122	,835**	1,000
		Sig. (bilateral)	,982	,677	,787	,836	,934	,609	,000	.
		N	18	20	15	20	20	20	20	20

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

b.- Modelo de hepatectomía extendida. (Tabla44)

Correlaciones			PI portal R2	Flujo_portal_R2	PI arterial R2	Flujo_arterial_R2	Fportal100g R2	Fart100gR2	HVPGR2	Pportal_R2	FHT_R2
Rho de Spearman	PI portal R2	Coefficiente de correlación	1,000	,577	-,821	,798	,927**	,982	,353	,356	,626
		Sig. (bilateral)	.	,134	,023	,018	,003	,000	,438	,386	,097
		N	8	8	7	8	7	7	7	8	8
	Flujo_portal_R2	Coefficiente de correlación	,577	1,000	-,234	,000	,519	,117	,382	-,078	,894**
		Sig. (bilateral)	,134	.	,613	1,000	,152	,764	,310	,831	,000
		N	8	10	7	10	9	9	9	10	10
	PI arterial R2	Coefficiente de correlación	-,821*	-,234	1,000	-,937**	-,943**	-,1000*	,441	,183	-,234
		Sig. (bilateral)	,023	,613	.	,002	,005	.	,381	,694	,613
		N	7	7	7	7	6	6	6	7	7
	Flujo_arterial_R2	Coefficiente de correlación	,798	,000	-,937**	1,000	,767	,933**	-,205	,012	,309
		Sig. (bilateral)	,018	1,000	,002	.	,016	,000	,596	,973	,385
		N	8	10	7	10	9	9	9	10	10
	Fportal100gR2	Coefficiente de correlación	,927**	,519	-,943**	,767	1,000	,867**	-,235	-,103	,717
		Sig. (bilateral)	,003	,152	,005	,016	.	,002	,576	,793	,030
		N	7	9	6	9	9	9	8	9	9
	Fart100gR2	Coefficiente de correlación	,982	,117	-,1000*	,933**	,867**	1,000	-,099	,103	,383
		Sig. (bilateral)	,000	,764	.	,000	,002	.	,816	,793	,308
		N	7	9	6	9	9	9	8	9	9
	HVPGR2	Coefficiente de correlación	,353	,382	,441	-,205	-,235	-,099	1,000	,220	,239
		Sig. (bilateral)	,438	,310	,381	,596	,576	,816	.	,569	,535
		N	7	9	6	9	8	8	9	9	9
	Pportal_R2	Coefficiente de correlación	,356	-,078	,183	,012	-,103	,103	,220	1,000	-,050
		Sig. (bilateral)	,386	,831	,694	,973	,793	,793	,569	.	,892
		N	8	10	7	10	9	9	9	10	10
	FHT_R2	Coefficiente de correlación	,626	,894**	-,234	,309	,717	,383	,239	-,050	1,000
		Sig. (bilateral)	,097	,000	,613	,385	,030	,308	,535	,892	.
		N	8	10	7	10	9	9	9	10	10

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

c.- Análisis unificado. (Tabla 45)

			Correlaciones								
Rho de Spearman			PI portal R2	Flujo_portal_R2	PI arterial R2	Flujo_arterial_R2	Fportal100g_R2	Fart100gR2	HVPCR2	Pportal_R2	FHT_R2
	PI portal R2	Coefficiente de correlación	1,000	-,452	-,629*	,196	-,271	,054	,084	,007	-,393
		Sig. (bilateral)	.	,020	,002	,338	,190	,797	,690	,975	,047
		N	26	26	22	26	25	25	25	26	26
	Flujo_portal_R2	Coefficiente de correlación	-,452	1,000	,077	,371	,562*	,275	-,012	-,097	,969**
		Sig. (bilateral)	,020	.	,735	,044	,001	,149	,949	,611	,000
		N	26	30	22	30	29	29	29	30	30
	PI arterial R2	Coefficiente de correlación	-,629*	,077	1,000	-,814**	,027	-,453	,086	,196	,001
		Sig. (bilateral)	,002	,735	.	,000	,906	,039	,712	,383	,997
		N	22	22	22	22	21	21	21	22	22
	Flujo_arterial_R2	Coefficiente de correlación	,196	,371	-,814**	1,000	,349	,758**	,009	-,035	,500**
		Sig. (bilateral)	,338	,044	,000	.	,064	,000	,962	,854	,005
		N	26	30	22	30	29	29	29	30	30
	Fportal100gR2	Coefficiente de correlación	-,271	,562*	,027	,349	1,000	,761**	,462	,524*	,557**
		Sig. (bilateral)	,190	,001	,906	,064	.	,000	,013	,004	,002
		N	25	29	21	29	29	29	28	29	29
	Fart100gR2	Coefficiente de correlación	,054	,275	-,453	,758**	,761**	1,000	,381	,431	,374
		Sig. (bilateral)	,797	,149	,039	,000	,000	.	,046	,020	,045
		N	25	29	21	29	29	29	28	29	29
	HVPCR2	Coefficiente de correlación	,084	-,012	,086	,009	,462	,381	1,000	,845*	-,075
		Sig. (bilateral)	,690	,949	,712	,962	,013	,046	.	,000	,698
		N	25	29	21	29	28	28	29	29	29
	Pportal_R2	Coefficiente de correlación	,007	-,097	,196	-,035	,524*	,431	,845*	1,000	-,140
		Sig. (bilateral)	,975	,611	,383	,854	,004	,020	,000	.	,462
		N	26	30	22	30	29	29	29	30	30
	FHT_R2	Coefficiente de correlación	-,393	,969**	,001	,500**	,557**	,524*	,462	-,140	1,000
		Sig. (bilateral)	,047	,000	,997	,005	,002	,045	,698	,462	.
		N	26	30	22	30	29	29	29	30	30

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

**. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

11.14.2.- Correlación entre presión portal y daño histológico

a.- Modelo de hepatectomía hiperextendida.(Tabla 46)

Correlaciones															
	Pportal_R2	DAÑO HISTOL OGICOR2	DAÑO HISTOL OGICOR24H	congestion2	congestion24 h	hemorragia2	hemorragia2 4h	EDEMA PERIP ORR2	EDEMA PERIP OR24H	EDEMA SEPTA LR2	EDEMA SEPTA L24H	R. ENDOTELIAL R2	R. ENDOTELIAL 24H		
Rho de Spearman	Pportal_R2	Coefficiente de correlación	1,000	,336	,361	,212	,525	-,268	,351	,273	,018	,035	-,030	,170	,095
		Sig. (bilateral)	-	,173	,225	,384	,054	,267	,218	,258	,951	,887	,918	,485	,748
		N	20	18	13	19	14	19	14	19	14	19	14	19	14
	DAÑO HISTOLÓGICO R2	Coefficiente de correlación	,336	1,000	-,167	,666	-,047	,496	-,293	,390	-,124	,549	-,066	,359	,291
		Sig. (bilateral)	,173	-	,586	,003	,878	,036	,331	,110	,685	,018	,830	,144	,335
		N	18	13	13	18	13	18	13	18	13	18	13	18	13
	DAÑO HISTOLÓGICO 24H	Coefficiente de correlación	,361	-,167	1,000	-,183	,901	-,249	,832	,102	,056	-,099	,480	,188	,684
		Sig. (bilateral)	,225	,586	-	,549	,000	,412	,000	,741	,857	,746	,097	,538	,010
		N	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
	congestion2	Coefficiente de correlación	,212	,666	-,183	1,000	,040	,658	-,174	-,096	-,266	-,122	-,434	,218	,365
		Sig. (bilateral)	,384	,003	,549	-	,891	,002	,552	,695	,357	,620	,121	,369	,199
		N	19	18	13	19	14	19	14	19	14	19	14	19	14
	congestion24h	Coefficiente de correlación	,525	-,047	,901	,040	1,000	-,196	,800	,000	-,016	-,247	,240	,154	,488
		Sig. (bilateral)	,054	,878	,000	,891	-	,502	,001	1,000	,957	,394	,409	,598	,077
		N	14	13	13	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
	hemorragia2	Coefficiente de correlación	-,268	,496	-,249	,658	-,196	1,000	-,193	-,397	-,492	-,041	-,513	,366	,437
		Sig. (bilateral)	,267	,036	,412	,002	,502	-	,508	,092	,074	,869	,061	,123	,118
		N	19	18	13	19	14	19	14	19	14	19	14	19	14
	hemorragia24h	Coefficiente de correlación	,351	-,293	,832	-,174	,800	-,193	1,000	-,104	-,264	-,144	,175	,038	,525
		Sig. (bilateral)	,218	,331	,000	,552	,001	,508	-	,722	,361	,624	,550	,899	,054
		N	14	13	13	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
	EDEMA PERIPORR2	Coefficiente de correlación	,273	,390	,102	-,096	,000	-,397	-,104	1,000	,207	,744	,493	-,343	,150
		Sig. (bilateral)	,258	,110	,741	,695	1,000	,092	,722	-	,477	,000	,073	,150	,608
		N	19	18	13	19	14	19	14	19	14	19	14	19	14
	EDEMA PERIPOR24H	Coefficiente de correlación	,018	-,124	,056	-,266	-,016	-,492	-,264	,207	1,000	-,089	,581	-,117	-,405
		Sig. (bilateral)	,951	,685	,857	,357	,957	,074	,361	,477	-	,761	,029	,691	,151
		N	14	13	13	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
	EDEMA SEPTALR2	Coefficiente de correlación	,035	,549	-,099	-,122	-,247	-,041	-,144	,744	-,089	1,000	,304	-,153	,106
		Sig. (bilateral)	,887	,018	,746	,620	,394	,869	,624	,000	,761	-	,291	,533	,719
		N	19	18	13	19	14	19	14	19	14	19	14	19	14
	EDEMA SEPTAL24H	Coefficiente de correlación	-,030	-,066	,480	-,434	,240	-,513	,175	,493	,581	,304	1,000	-,202	-,082
		Sig. (bilateral)	,918	,830	,097	,121	,409	,061	,550	,073	,029	,291	-	,489	,780
		N	14	13	13	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
	R.ENDOTELIALR2	Coefficiente de correlación	,170	,359	,188	,218	,154	,366	,038	-,343	-,117	-,153	-,202	1,000	,292
		Sig. (bilateral)	,485	,144	,538	,369	,598	,123	,899	,150	,691	,533	,489	-	,312
		N	19	18	13	19	14	19	14	19	14	19	14	19	14
	R.ENDOTELIAL24H	Coefficiente de correlación	,095	,291	,684	,365	,488	,437	,525	,150	-,405	,106	-,082	,292	1,000
		Sig. (bilateral)	,748	,335	,010	,199	,077	,118	,054	,608	,151	,719	,780	,312	-
		N	14	13	13	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14

**. La correlación es significativa al nivel 0.01 (bilateral).

*. La correlación es significativa al nivel 0.05 (bilateral).

***. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

**. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

b.- Modelo de hepatectomía extendida. (Tabla 47)

Correlaciones															
	Pportal_R2	DAÑO HISTOL OGICOR2	DAÑO HISTOL OGICOR24H	congestion2	congestion24h	hemorragia2	hemorragia24h	EDEMA PERIP ORR2	EDEMA PERIP OR24H	EDEMA SEPTA LR2	EDEMA SEPTA L24H	R. ENDOTELIAL R2	R. ENDOTELIAL 24H		
Rho de Spearman	Pportal_R2	Coefficiente de correlación	1,000	-,092	-,051	-,090	-,397	-,126	-,543	-,155	,199	-,109	,474	,000	-,084
		Sig. (bilateral)	-	,814	,889	,804	,256	,728	,104	,670	,582	,765	,166	1,000	,818
		N	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10
	DAÑO HISTOLÓGICO R2	Coefficiente de correlación	-,092	1,000	-,440	,758	,331	,690	,562	,828	,382	,843	,140	,562	-,070
		Sig. (bilateral)	,814	-	,236	,018	,384	,040	,115	,006	,310	,004	,718	,115	,857
		N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	DAÑO HISTOLÓGICO 24H	Coefficiente de correlación	,051	-,440	1,000	-,097	,731	,404	,586	,321	,148	,439	,298	,498	,512
		Sig. (bilateral)	,889	,236	-	,789	,016	,246	,075	,365	,683	,205	,402	,172	,131
		N	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10
	congestion2	Coefficiente de correlación	-,090	,758	-,097	1,000	-,130	,609	,237	,348	,510	,444	,242	,494	-,341
		Sig. (bilateral)	,804	,018	,789	-	,720	,062	,509	,101	,132	,198	,501	,177	,107
		N	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10
	congestion24h	Coefficiente de correlación	-,397	,331	,731	-,130	1,000	,256	,784	,275	-,222	,154	-,315	,530	,540
		Sig. (bilateral)	,256	,384	,016	,720	-	,475	,007	,442	,538	,670	,375	,142	,107
		N	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10
	hemorragia2	Coefficiente de correlación	-,126	,690	,404	,609	,256	1,000	,563	,378	,236	,527	,430	,409	-,321
		Sig. (bilateral)	,728	,040	,246	,062	,475	-	,090	,281	,512	,117	,214	,274	,366
		N	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10
	hemorragia24h	Coefficiente de correlación	-,543	,562	,586	,237	,784	,563	1,000	,412	-,252	,535	-,218	,500	,271
		Sig. (bilateral)	,104	,115	,075	,509	,007	,090	-	,236	,482	,111	,545	,170	,449
		N	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10
	EDEMA PERIPORR2	Coefficiente de correlación	-,155	,828	,321	,348	,275	,378	,412	1,000	,116	,772	,063	,530	-,244
		Sig. (bilateral)	,670	,006	,365	,101	,442	,281	,236	-	,749	,009	,863	,142	,497
		N	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10
	EDEMA PERIPOR24H	Coefficiente de correlación	-,199	,382	,148	,510	-,222	,236	-,252	,116	1,000	,079	,577	,306	-,091
		Sig. (bilateral)	,582	,310	,683	,132	,538	,512	,482	,749	-	,829	,081	,423	,803
		N	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10
	EDEMA SEPTALR2	Coefficiente de correlación	-,109	,843	,439	,444	,154	,527	,535	,772	,079	1,000	,272	,250	-,051
		Sig. (bilateral)	,765	,004	,205	,198	,670	,117	,111	,009	,829	-	,447	,516	,889
		N	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10
	EDEMA SEPTAL24H	Coefficiente de correlación	,474	,140	,298	,242	-,315	,430	-,218	,063	,577	,272	1,000	-,125	-,166
		Sig. (bilateral)	,166	,718	,402	,501	,375	,214	,545	,863	,081	,447	-	,749	,647
		N	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10
	R.ENDOTELIALR2	Coefficiente de correlación	,000	,562	,498	,494	,530	,409	,500	,530	,306	,250	-,125	1,000	-,125
		Sig. (bilateral)	1,000	,115	,172	,177	,142	,274	,170	,142	,423	,516	,749	-	,749
		N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	R.ENDOTELIAL24H	Coefficiente de correlación	-,084	-,070	,512	-,341	,540	-,321	,271	-,244	-,091	-,051	-,166	-,125	1,000
		Sig. (bilateral)	,818	,857	,131	,107	,107	,366	,449	,497	,803	,889	,647	,749	-
		N	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10
*, La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).															
**, La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).															

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

**. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

c.- Análisis unificado. (Tabla 48)

		Correlaciones													
		Pportal_R2	DAÑO HISTOL OGICOR2	DAÑO HISTOL OGICOR24H	congestion2	congestion24 h	hemorragia2	hemorragia2 4h	EDEMA PERI ORR2	EDEMA PERI ORR24H	EDEMA SEPTA LR2	EDEMA SEPTA LR24H	R ENDOTELIAL R2	R ENDOTELIAL 24H	
Rho de Spearman	Pportal_R2	1,000	,352	,338	,100	,100	,104	,304	,255	,152	,216	,293	,428	,316	
	Coefficiente de correlación														
	Sig. (bilateral)		,072	,115	,607	,644	,591	,148	,181	,477	,261	,164	,023	,132	
	N	30	27	23	29	24	29	24	29	24	29	24	28	24	
DAÑO HISTOLÓGICO R2	Coefficiente de correlación	,352	1,000	,170	,727	,161	,589	,110	,507	,226	,599	,134	,480	,241	
	Sig. (bilateral)														
	N	27	27	22	27	22	27	22	27	22	27	22	27	22	
DAÑO HISTOLÓGICO 24H	Coefficiente de correlación	,338	,170	1,000	-,102	,796	,020	,766	,241	,171	,193	,473	,345	,631	
	Sig. (bilateral)														
	N	23	22	23	23	23	23	23	23	23	23	23	22	23	
congestion2	Coefficiente de correlación	,100	,727	-,102	1,000	-,035	,617	,006	,157	,121	,111	-,115	,220	-,009	
	Sig. (bilateral)														
	N	29	27	23	29	24	29	24	29	24	29	24	28	24	
congestion24h	Coefficiente de correlación	,100	,161	,796	-,035	1,000	,004	,732	,067	-,109	-,065	,028	,262	,507	
	Sig. (bilateral)														
	N	24	22	23	24	24	24	24	24	24	24	24	23	24	
hemorragia2	Coefficiente de correlación	,104	,589	,020	,617	,004	1,000	,121	-,170	-,194	,139	-,157	,471	,244	
	Sig. (bilateral)														
	N	29	27	23	29	24	29	24	29	24	29	24	28	24	
hemorragia24h	Coefficiente de correlación	,304	,110	,766	,006	,732	,121	1,000	,180	-,200	,204	,170	,234	,529	
	Sig. (bilateral)														
	N	24	22	23	24	24	24	24	24	24	24	24	23	24	
EDEMA PERIÓRR2	Coefficiente de correlación	,255	,507	,241	,157	,067	-,170	,180	1,000	,241	,751	,399	-,114	,179	
	Sig. (bilateral)														
	N	29	27	23	29	24	29	24	29	24	29	24	28	24	
EDEMA PERIÓRR24H	Coefficiente de correlación	,152	,226	,171	,121	-,109	-,194	-,200	,241	1,000	,038	,594	,068	-,201	
	Sig. (bilateral)														
	N	24	22	23	24	24	24	24	24	24	24	24	23	24	
EDEMA SEPTALR2	Coefficiente de correlación	,216	,599	,193	,111	-,065	,139	,204	,751	,038	1,000	,386	,030	,220	
	Sig. (bilateral)														
	N	29	27	23	29	24	29	24	29	24	29	24	28	24	
EDEMA SEPTAL24H	Coefficiente de correlación	,293	,134	,473	-,115	,028	-,157	,170	,399	,594	,386	1,000	-,060	,045	
	Sig. (bilateral)														
	N	24	22	23	24	24	24	24	24	24	24	24	23	24	
R.ENDOTELIALR2	Coefficiente de correlación	,428	,480	,345	,220	,262	,471	,234	-,114	,068	,030	-,060	1,000	,294	
	Sig. (bilateral)														
	N	28	27	22	28	23	28	23	28	23	28	23	28	23	
R.ENDOTELIAL24H	Coefficiente de correlación	,316	,241	,631	-,009	,507	,244	,529	,179	-,201	,220	,045	,294	1,000	
	Sig. (bilateral)														
	N	24	22	23	24	24	24	24	24	24	24	24	23	24	

*, La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

**, La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

11.14.3.- Correlación entre presión portal y función hepática

a.- Modelo de hepatectomía hiperextendida. (Tabla 49)

Correlaciones			Pportal_R2	INR_24H	PDR_24H	R15_24H	INR_R2	PDR_R2	R15_R2
Rho de Spearman	Pportal_R2	Coefficiente de correlación	1,000	,212	,331	-,319	-,191	-,472	-,018
		Sig. (bilateral)	.	,508	,350	,369	,419	,089	,952
		N	20	12	10	10	20	14	14
	INR_24H	Coefficiente de correlación	,212	1,000	,450	-,462	-,137	-,030	-,939**
		Sig. (bilateral)	,508	.	,192	,179	,670	,934	,000
		N	12	12	10	10	12	10	10
	PDR_24H	Coefficiente de correlación	,331	,450	1,000	-,963**	,245	,505	-,505
		Sig. (bilateral)	,350	,192	.	,000	,494	,137	,137
		N	10	10	10	10	10	10	10
	R15_24H	Coefficiente de correlación	-,319	-,462	-,963**	1,000	-,123	-,578	,578
		Sig. (bilateral)	,369	,179	,000	.	,736	,080	,080
		N	10	10	10	10	10	10	10
	INR_R2	Coefficiente de correlación	-,191	-,137	,245	-,123	1,000	,498	,163
		Sig. (bilateral)	,419	,670	,494	,736	.	,070	,577
		N	20	12	10	10	20	14	14
	PDR_R2	Coefficiente de correlación	-,472	-,030	,505	-,578	,498	1,000	-,442
		Sig. (bilateral)	,089	,934	,137	,080	,070	.	,114
		N	14	10	10	10	14	14	14
	R15_R2	Coefficiente de correlación	-,018	-,939**	-,505	,578	,163	-,442	1,000
		Sig. (bilateral)	,952	,000	,137	,080	,577	,114	.
		N	14	10	10	10	14	14	14

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

b.- Modelo de hepatectomía extendida. (Tabla 50)

Correlaciones			Pportal_R2	INR_24H	PDR_24H	R15_24H	INR_R2	PDR_R2	R15_R2
Rho de Spearman	Pportal_R2	Coefficiente de correlación	1,000	-,315	,235	-,235	,209	-,273	,273
		Sig. (bilateral)	.	,409	,576	,576	,563	,446	,446
		N	10	9	8	8	10	10	10
	INR_24H	Coefficiente de correlación	-,315	1,000	-,407	,407	,203	,427	-,427
		Sig. (bilateral)	,409	.	,317	,317	,601	,252	,252
		N	9	9	8	8	9	9	9
	PDR_24H	Coefficiente de correlación	,235	-,407	1,000	-1,000**	,491	,333	-,333
		Sig. (bilateral)	,576	,317	.	.	,217	,420	,420
		N	8	8	8	8	8	8	8
	R15_24H	Coefficiente de correlación	-,235	,407	-1,000**	1,000	-,491	-,333	,333
		Sig. (bilateral)	,576	,317	.	.	,217	,420	,420
		N	8	8	8	8	8	8	8
	INR_R2	Coefficiente de correlación	,209	,203	,491	-,491	1,000	,439	-,439
		Sig. (bilateral)	,563	,601	,217	,217	.	,204	,204
		N	10	9	8	8	10	10	10
	PDR_R2	Coefficiente de correlación	-,273	,427	,333	-,333	,439	1,000	-1,000**
		Sig. (bilateral)	,446	,252	,420	,420	,204	.	.
		N	10	9	8	8	10	10	10
	R15_R2	Coefficiente de correlación	,273	-,427	-,333	,333	-,439	-1,000**	1,000
		Sig. (bilateral)	,446	,252	,420	,420	,204	.	.
		N	10	9	8	8	10	10	10

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

c.-Análisis unificado. (Tabla 51)

Correlaciones			Pportal_R2	INR_24H	PDR_24H	R15_24H	INR_R2	PDR_R2	R15_R2
Rho de Spearman	Pportal_R2	Coefficiente de correlación	1,000	,550**	,078	-,076	-,211	-,251	,202
		Sig. (bilateral)	.	,010	,758	,765	,263	,237	,344
		N	30	21	18	18	30	24	24
	INR_24H	Coefficiente de correlación	,550**	1,000	-,142	,140	-,149	,044	-,227
		Sig. (bilateral)	,010	.	,573	,579	,518	,858	,351
		N	21	21	18	18	21	19	19
	PDR_24H	Coefficiente de correlación	,078	-,142	1,000	-,994**	,286	,471	-,546*
		Sig. (bilateral)	,758	,573	.	,000	,249	,048	,019
		N	18	18	18	18	18	18	18
	R15_24H	Coefficiente de correlación	-,076	,140	-,994**	1,000	-,245	-,487*	,561
		Sig. (bilateral)	,765	,579	,000	.	,328	,041	,015
		N	18	18	18	18	18	18	18
	INR_R2	Coefficiente de correlación	-,211	-,149	,286	-,245	1,000	,443*	-,105
		Sig. (bilateral)	,263	,518	,249	,328	.	,030	,626
		N	30	21	18	18	30	24	24
	PDR_R2	Coefficiente de correlación	-,251	,044	,471*	-,487*	,443*	1,000	-,642**
		Sig. (bilateral)	,237	,858	,048	,041	,030	.	,001
		N	24	19	18	18	24	24	24
	R15_R2	Coefficiente de correlación	,202	-,227	-,546*	,561	-,105	-,642**	1,000
		Sig. (bilateral)	,344	,351	,019	,015	,626	,001	.
		N	24	19	18	18	24	24	24

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* . La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

11.14.4.- Correlación entre presión portal e índice de proliferación (Tabla 52)

Correlaciones			Pportal_R2	KI67BASAL	KI67R2	KI6724h
Rho de Spearman	Pportal_R2	Coefficiente de correlación	1,000	,138	,367	-,199
		Sig. (bilateral)	.	,724	,332	,636
		N	20	9	9	8
	KI67BASAL	Coefficiente de correlación	,138	1,000	,500	-,354
		Sig. (bilateral)	,724	.	,170	,390
		N	9	9	9	8
	KI67R2	Coefficiente de correlación	,367	,500	1,000	-,541
		Sig. (bilateral)	,332	,170	.	,167
		N	9	9	9	8
	KI6724h	Coefficiente de correlación	-,199	-,354	-,541	1,000
		Sig. (bilateral)	,636	,390	,167	.
		N	8	8	8	8

11.14.5.- Estudio del índice de pulsatilidad portal

a.- Modelo de hepatectomía hiperextendida. (Tabla 53)

Correlaciones			Pportal_R2	Flujo_portal_R2	PI arterial R2	FHT_R2	PDR_R2	R15_R2	KI6724h	PI portal R2
Rho de Spearman	Pportal_R2	Coefficiente de correlación	1,000	-,099	,076	-,120	-,472	-,018	-,199	-,006
		Sig. (bilateral)	.	,677	,787	,613	,089	,952	,636	,982
		N	20	20	15	20	14	14	8	18
	Flujo_portal_R2	Coefficiente de correlación	-,099	1,000	,209	,990**	-,565	,626	-,038	-,765**
		Sig. (bilateral)	,677	.	,454	,000	,035	,017	,928	,000
		N	20	20	15	20	14	14	8	18
	PI arterial R2	Coefficiente de correlación	,076	,209	1,000	,083	-,116	-,152	-,541	-,625**
		Sig. (bilateral)	,787	,454	.	,768	,750	,674	,268	,013
		N	15	15	15	15	10	10	6	15
	FHT_R2	Coefficiente de correlación	-,120	,990**	,083	1,000	-,543	,631	-,038	-,685**
		Sig. (bilateral)	,613	,000	,768	.	,045	,015	,928	,002
		N	20	20	15	20	14	14	8	18
	PDR_R2	Coefficiente de correlación	-,472	-,565	-,116	-,543	1,000	-,442	,616	,800**
		Sig. (bilateral)	,089	,035	,750	,045	.	,114	,269	,002
		N	14	14	10	14	14	14	5	12
	R15_R2	Coefficiente de correlación	-,018	,626	-,152	,631	-,442	1,000	,410	-,531
		Sig. (bilateral)	,952	,017	,674	,015	,114	.	,493	,076
		N	14	14	10	14	14	14	5	12
	KI6724h	Coefficiente de correlación	-,199	-,038	-,541	-,038	,616	,410	1,000	,818*
		Sig. (bilateral)	,636	,928	,268	,928	,269	,493	.	,025
		N	8	8	6	8	5	5	8	7
	PI portal R2	Coefficiente de correlación	-,006	-,765**	-,625	-,685**	,800**	-,531	,818*	1,000
		Sig. (bilateral)	,982	,000	,013	,002	,002	,076	,025	.
		N	18	18	15	18	12	12	7	18

**. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

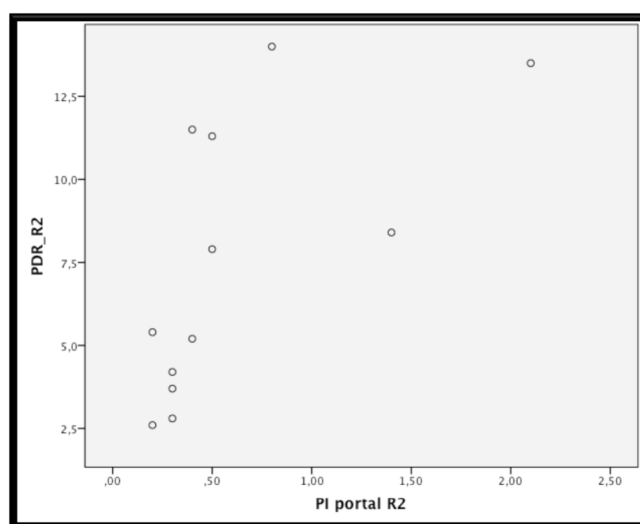


Fig. 98 Gráfica de dispersión mostrando la relación entre el PDR post-resección y el Pip post-resección. (coef Rho Spearman 0.80 $p < 0.01$)

b.- Modelo de hepatectomía extendida. (Tabla 54)

			Correlaciones								
			PI portal_R2	PI arterial_R2	Flujo_arterial_R2	Flujo_portal_R2	FHT_R2	PIC24H	DANOHILOGICO24H	PDR_24H	PDR_R2
Rho de Spearman	PI portal_R2	Coefficiente de correlación	1,000	-,821	,798	,577	,626	,844	,850	,883	,430
		Sig. (bilateral)	.	,023	,018	,134	,097	,035	,008	,020	,288
		N	8	7	8	8	8	6	8	6	8
	PI arterial_R2	Coefficiente de correlación	-,821	1,000	-,937	-,234	-,234	,000	-,615	-,700	-,901
		Sig. (bilateral)	,023	.	,002	,613	,613	1,000	,142	,188	,006
		N	7	7	7	7	7	5	7	5	7
	Flujo_arterial_R2	Coefficiente de correlación	,798	-,937	1,000	,000	,309	,148	,318	,524	,770
		Sig. (bilateral)	,018	,002	.	1,000	,385	,751	,371	,183	,009
		N	8	7	10	10	10	7	10	8	10
	Flujo_portal_R2	Coefficiente de correlación	,577	-,234	,000	1,000	,894	,371	,819	,036	-,103
		Sig. (bilateral)	,134	,613	1,000	.	,000	,413	,004	,933	,776
		N	8	7	10	10	10	7	10	8	10
	FHT_R2	Coefficiente de correlación	,626	-,234	,309	,894	1,000	,408	,779	,333	,127
		Sig. (bilateral)	,097	,613	,385	,000	.	,364	,008	,420	,726
		N	8	7	10	10	10	7	10	8	10
	PIC24H	Coefficiente de correlación	,844	,000	,148	,371	,408	1,000	,462	,577	-,519
		Sig. (bilateral)	,035	1,000	,751	,413	,364	.	,297	,231	,233
		N	6	5	7	7	7	7	7	6	7
	DANOHILOGICO24H	Coefficiente de correlación	,850	-,615	,318	,819	,779	,462	1,000	,381	,150
		Sig. (bilateral)	,008	,142	,371	,004	,008	,297	.	,352	,680
		N	8	7	10	10	10	7	10	8	10
	PDR_24H	Coefficiente de correlación	,883	-,700	,524	,036	,333	,577	,381	1,000	,333
		Sig. (bilateral)	,020	,188	,183	,933	,420	,231	,352	.	,420
		N	6	5	8	8	8	6	8	8	8
	PDR_R2	Coefficiente de correlación	,430	-,901	,770	-,103	,127	-,519	,150	,333	1,000
		Sig. (bilateral)	,288	,006	,009	,776	,726	,233	,680	,420	.
		N	8	7	10	10	10	7	10	8	10

*, La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

**, La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

c.-Análisis unificado.(Tabla 55)

			Correlaciones									
Rho de Spearman	PI portal R2		PI portal R2	PI arterial R2	Flujo_arterial_R2	Flujo_portal_R2	FHT_R2	PIC24H	DANOHILOGICO24H	PDR_24H	PDR_R2	KI6724h
		Coefficiente de correlación	1,000	-,629	,196	-,452	-,393	,760	,489	,709	,697	,832
		Sig. (bilateral)	.	,002	,338	,020	,047	,029	,034	,003	,001	,010
		N	26	22	26	26	26	8	19	15	20	8
	PI arterial R2	Coefficiente de correlación	-,629	1,000	-,814**	,077	,001	-,206	-,662	-,100	-,376	-,473
		Sig. (bilateral)	,002	.	,000	,735	,997	,658	,007	,757	,137	,284
		N	22	22	22	22	22	7	15	12	17	7
	Flujo_arterial_R2	Coefficiente de correlación	,196	-,814**	1,000	,371	,500	,055	,167	,143	,156	,309
		Sig. (bilateral)	,338	,000	.	,044	,005	,879	,445	,571	,465	,384
		N	26	22	30	30	30	10	23	18	24	10
	Flujo_portal_R2	Coefficiente de correlación	-,452	,077	,371	1,000	,969**	-,160	-,030	-,306	-,447	-,252
		Sig. (bilateral)	,020	,735	,044	.	,000	,659	,890	,218	,029	,483
		N	26	22	30	30	30	10	23	18	24	10
	FHT_R2	Coefficiente de correlación	-,393	,001	,500	,969**	1,000	-,123	-,051	-,165	-,331	-,057
		Sig. (bilateral)	,047	,997	,005	,000	.	,735	,817	,513	,114	,876
		N	26	22	30	30	30	10	23	18	24	10
	PIC24H	Coefficiente de correlación	,760	-,206	,055	-,160	-,123	1,000	,573	,468	-,435	,500
		Sig. (bilateral)	,029	,658	,879	,659	,735	.	,083	,204	,209	,500
		N	8	7	10	10	10	10	10	9	10	4
	DANOHILOGICO24H	Coefficiente de correlación	,489	-,662**	,167	-,030	-,051	,573	1,000	,189	,166	-,220
		Sig. (bilateral)	,034	,007	,445	,890	,817	,083	.	,467	,483	,541
		N	19	15	23	23	23	10	23	17	20	10
	PDR_24H	Coefficiente de correlación	,709	-,100	,143	-,306	-,165	,468	,189	1,000	,471	,691
		Sig. (bilateral)	,003	,757	,571	,218	,513	,204	,467	.	,048	,086
		N	15	12	18	18	18	9	17	18	18	7
	PDR_R2	Coefficiente de correlación	,697	-,376	,156	-,447	-,331	-,435	,166	,471	1,000	,491
		Sig. (bilateral)	,001	,137	,465	,029	,114	,209	,483	,048	.	,263
		N	20	17	24	24	24	10	20	18	24	7
	KI6724h	Coefficiente de correlación	,832	-,473	,309	-,252	-,057	,500	-,220	,691	,491	1,000
		Sig. (bilateral)	,010	,284	,384	,483	,876	,500	,541	,086	,263	.
		N	8	7	10	10	10	4	10	7	7	10

**, La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*, La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

11.14.6.- Estudio del índice de pulsatilidad arterial

a.- Modelo de hepatectomía hiperextendida. (Tabla 56)

			Correlaciones									
Rho de Spearman	PI arterial R2		PI arterial R2	Flujo arterial R2	Flujo portal R2	FHT_R2	PIC24H	DANOHI-STOL OGICO24H	PDR_24H	PDR_R2	PI portal R2	INR_24H
		Coefficiente de correlación	1,000	-,803**	,209	,083	-1,000	-,902**	,373	-,116	-,625	,912**
		Sig. (bilateral)	.	,000	,454	,768	.	,002	,410	,750	,013	,001
		N	15	15	15	15	2	8	7	10	15	9
	Flujo arterial R2	Coefficiente de correlación	-,803**	1,000	,558	,641**	-,866	-,073	-,480	-,172	,056	-,796**
		Sig. (bilateral)	,000	.	,011	,002	,333	,814	,160	,556	,827	,002
		N	15	20	20	20	3	13	10	14	18	12
	Flujo portal R2	Coefficiente de correlación	,209	,558	1,000	,990**	-,866	-,519	-,742	-,565	-,765	-,245
		Sig. (bilateral)	,454	,011	.	,000	,333	,069	,014	,035	,000	,443
		N	15	20	20	20	3	13	10	14	18	12
	FHT_R2	Coefficiente de correlación	,083	,641**	,990**	1,000	-,866	-,519	-,738	-,543	-,685	-,326
		Sig. (bilateral)	,768	,002	,000	.	,333	,069	,015	,045	,002	,301
		N	15	20	20	20	3	13	10	14	18	12
	PIC24H	Coefficiente de correlación	-1,000**	-,866	-,866	-,866	1,000	1,000	,866	-,866	1,000	,000
		Sig. (bilateral)	.	,333	,333	,333	.	.	,333	,333	.	1,000
		N	2	3	3	3	3	3	3	3	2	3
	DANOHI-STOL OGICO24H	Coefficiente de correlación	-,902**	-,073	-,519	-,519	1,000	1,000	-,068	,239	,316	-,543
		Sig. (bilateral)	,002	,814	,069	,069	.	.	,862	,506	,345	,105
		N	8	13	13	13	3	13	9	10	11	10
	PDR_24H	Coefficiente de correlación	,373	-,480	-,742	-,738	,866	-,068	1,000	,505	,487	,450
		Sig. (bilateral)	,410	,160	,014	,015	,333	,862	.	,137	,183	,192
		N	7	10	10	10	3	9	10	10	9	10
	PDR_R2	Coefficiente de correlación	-,116	-,172	-,565	-,543	-,866	,239	,505	1,000	,800	-,030
		Sig. (bilateral)	,750	,556	,035	,045	,333	,506	,137	.	,002	,934
		N	10	14	14	14	3	10	10	14	12	10
	PI portal R2	Coefficiente de correlación	-,625	,056	-,765	-,685	1,000	,316	,487	,800	1,000	-,316
		Sig. (bilateral)	,013	,827	,000	,002	.	,345	,183	,002	.	,343
		N	15	18	18	18	2	11	9	12	18	11
	INR_24H	Coefficiente de correlación	,912**	-,796**	-,245	-,326	,000	-,543	,450	-,030	-,316	1,000
		Sig. (bilateral)	,001	,002	,443	,301	1,000	,105	,192	,934	,343	.
		N	9	12	12	12	3	10	10	10	11	12

**-. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

b.- Modelo de hepatectomía extendida. (Tabla 57)

			Correlaciones									
Rho de Spearman	PI arterial R2		PI arterial R2	Flujo arterial R2	Flujo portal R2	FHT_R2	PIC24H	DANOHI-STOL OGICO24H	PDR_24H	PDR_R2	PI portal R2	INR_24H
		Coefficiente de correlación	1,000	-,937**	-,234	-,234	,000	-,615	-,700	-,901	-,821	-,377
		Sig. (bilateral)	.	,002	,613	,613	1,000	,142	,188	,006	,023	,461
		N	7	7	7	7	5	7	5	7	7	6
	Flujo arterial R2	Coefficiente de correlación	-,937**	1,000	,000	,309	,148	,318	,524	,770	,798	,385
		Sig. (bilateral)	,002	.	1,000	,385	,751	,371	,183	,009	,018	,306
		N	7	10	10	10	7	10	8	10	8	9
	Flujo portal R2	Coefficiente de correlación	-,234	,000	1,000	,894**	,371	,819	,036	-,103	,577	-,702
		Sig. (bilateral)	,613	1,000	.	,000	,413	,004	,933	,776	,134	,035
		N	7	10	10	10	7	10	8	10	8	9
	FHT_R2	Coefficiente de correlación	-,234	,309	,894**	1,000	,408	,779**	,333	,127	,626	-,711
		Sig. (bilateral)	,613	,385	,000	.	,364	,008	,420	,726	,097	,032
		N	7	10	10	10	7	10	8	10	8	9
	PIC24H	Coefficiente de correlación	,000	,148	,371	,408	1,000	,462	,577	-,519	,844	-,408
		Sig. (bilateral)	1,000	,751	,413	,364	.	,297	,231	,233	,035	,364
		N	5	7	7	7	7	7	6	7	6	7
	DANOHI-STOL OGICO24H	Coefficiente de correlación	-,615	,318	,819	,779**	,462	1,000	,381	,150	,850	-,450
		Sig. (bilateral)	,142	,371	,004	,008	,297	.	,352	,680	,008	,224
		N	7	10	10	10	7	10	8	10	8	9
	PDR_24H	Coefficiente de correlación	-,700	,524	,036	,333	,577	,381	1,000	,333	,883	-,407
		Sig. (bilateral)	,188	,183	,933	,420	,231	,352	.	,420	,020	,317
		N	5	8	8	8	6	8	8	8	6	8
	PDR_R2	Coefficiente de correlación	-,901	,770**	-,103	,127	-,519	,150	,333	1,000	,430	,427
		Sig. (bilateral)	,006	,009	,776	,726	,233	,680	,420	.	,288	,252
		N	7	10	10	10	7	10	8	10	8	9
	PI portal R2	Coefficiente de correlación	-,821	,798	,577	,626	,844	,850	,883	,430	1,000	-,487
		Sig. (bilateral)	,023	,018	,134	,097	,035	,008	,020	,288	.	,268
		N	7	8	8	8	6	8	6	8	8	7
	INR_24H	Coefficiente de correlación	-,377	,385	-,702	-,711	-,408	-,450	-,407	,427	-,487	1,000
		Sig. (bilateral)	,461	,306	,035	,032	,364	,224	,317	,252	,268	.
		N	6	9	9	9	7	9	8	9	7	9

**-. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

c.-Análisis unificado. (Tabla 58)

			Correlaciones									
Rho de Spearman	PI arterial R2		PI arterial R2	Flujo_arterial_R2	Flujo_portal_R2	FHT_R2	PIC24H	DANOHI-STOL-OGICO24H	PDR_24H	PDR_R2	PI portal R2	INR_24H
	Coefficiente de correlación		1,000	-,814**	,077	,001	-,206	-,662**	-,100	-,376	-,629*	,308
	Sig. (bilateral)		.	,000	,735	,997	,658	,007	,757	,137	,002	,264
	N		22	22	22	22	7	15	12	17	22	15
	Flujo_arterial_R2	Coefficiente de correlación	-,814**	1,000	,371*	,500**	,055	,167	,143	,156	,196	-,181
	Sig. (bilateral)		,000	.	,044	,005	,879	,445	,571	,465	,338	,433
	N		22	30	30	30	10	23	18	24	26	21
	Flujo_portal_R2	Coefficiente de correlación	,077	,371*	1,000	,969**	-,160	-,030	-,306	-,447*	-,452*	-,029
	Sig. (bilateral)		,735	,044	.	,000	,659	,890	,218	,029	,020	,901
	N		22	30	30	30	10	23	18	24	26	21
	FHT_R2	Coefficiente de correlación	,001	,500**	,969**	1,000	-,123	-,051	-,165	-,331	-,393*	-,093
	Sig. (bilateral)		,997	,005	,000	.	,735	,817	,513	,114	,047	,687
	N		22	30	30	30	10	23	18	24	26	21
	PIC24H	Coefficiente de correlación	-,206	,055	-,160	-,123	1,000	,573	,468	-,435	,760*	-,406
	Sig. (bilateral)		,658	,879	,659	,735	.	,083	,204	,209	,029	,244
	N		7	10	10	10	10	10	9	10	8	10
	DANOHI-STOL-OGICO24H	Coefficiente de correlación	-,662**	,167	-,030	-,051	,573	1,000	,189	,166	,489*	-,104
	Sig. (bilateral)		,007	,445	,890	,817	,083	.	,467	,483	,034	,671
	N		15	23	23	23	10	23	17	20	19	19
	PDR_24H	Coefficiente de correlación	-,100	,143	-,306	-,165	,468	,189	1,000	,471*	,709*	-,142
	Sig. (bilateral)		,757	,571	,218	,513	,204	,467	.	,048	,003	,573
	N		12	18	18	18	9	17	18	18	15	18
	PDR_R2	Coefficiente de correlación	-,376	,156	-,447*	-,331	-,435	,166	,471*	1,000	,697*	,044
	Sig. (bilateral)		,137	,465	,029	,114	,209	,483	,048	.	,001	,858
	N		17	24	24	24	10	20	18	24	20	19
	PI portal R2	Coefficiente de correlación	-,629*	,196	-,452*	-,393*	,760	,489	,709*	,697*	1,000	-,388
	Sig. (bilateral)		,002	,338	,020	,047	,029	,034	,003	,001	.	,112
	N		22	26	26	26	8	19	15	20	26	18
	INR_24H	Coefficiente de correlación	,308	-,181	-,029	-,093	-,406	-,104	-,142	,044	-,388	1,000
	Sig. (bilateral)		,264	,433	,901	,687	,244	,671	,573	,858	,112	.
	N		15	21	21	21	10	19	18	19	18	21

**-. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

11.14.7.- Estudio del flujo arterial post-resección

a.- Modelo de hepatectomía hiperextendida. (Tabla 59)

Correlaciones			Flujo_arterial_R2	Flujo_portal_R2	PI arterial R2	FHT_R2	INR_24H	Fart100gR2	Fportal100gR2
Rho de Spearman	Flujo_arterial_R2	Coefficiente de correlación	1,000	,558	-,803**	,641*	-,796**	,927**	,460
		Sig. (bilateral)	.	,011	,000	,002	,002	,000	,042
		N	20	20	15	20	12	20	20
	Flujo_portal_R2	Coefficiente de correlación	,558	1,000	,209	,990	-,245	,630	,892**
		Sig. (bilateral)	,011	.	,454	,000	,443	,003	,000
		N	20	20	15	20	12	20	20
	PI arterial R2	Coefficiente de correlación	-,803**	,209	1,000	,083	,912**	-,598*	,167
		Sig. (bilateral)	,000	,454	.	,768	,001	,019	,553
		N	15	15	15	15	9	15	15
	FHT_R2	Coefficiente de correlación	,641*	,990**	,083	1,000	-,326	,693**	,885**
		Sig. (bilateral)	,002	,000	,768	.	,301	,001	,000
		N	20	20	15	20	12	20	20
	INR_24H	Coefficiente de correlación	-,796**	-,245	,912**	-,326	1,000	-,727**	-,245
		Sig. (bilateral)	,002	,443	,001	,301	.	,007	,443
		N	12	12	9	12	12	12	12
	Fart100gR2	Coefficiente de correlación	,927**	,630**	-,598*	,693**	-,727**	1,000	,618*
		Sig. (bilateral)	,000	,003	,019	,001	,007	.	,004
		N	20	20	15	20	12	20	20
	Fportal100gR2	Coefficiente de correlación	,460	,892**	,167	,885**	-,245	,618**	1,000
		Sig. (bilateral)	,042	,000	,553	,000	,443	,004	.
		N	20	20	15	20	12	20	20

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

**.. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

b.- Modelo de hepatectomía extendida. (Tabla 60)

Correlaciones			Flujo_arterial_R2	PI portal R2	Flujo_portal_R2	PI arterial R2	PDR_R2	Fart100gR2	Fportal100gR2
Rho de Spearman	Flujo_arterial_R2	Coefficiente de correlación	1,000	,798	,000	-,937**	,770**	,933**	,767
		Sig. (bilateral)	.	,018	1,000	,002	,009	,000	,016
		N	10	8	10	7	10	9	9
	PI portal R2	Coefficiente de correlación	,798	1,000	,577	,021	,430	,932**	,927**
		Sig. (bilateral)	,018	.	,134	,023	,288	,000	,003
		N	8	8	8	7	8	7	7
	Flujo_portal_R2	Coefficiente de correlación	,000	,577	1,000	-,234	-,103	,117	,519
		Sig. (bilateral)	1,000	,134	.	,613	,776	,764	,152
		N	10	8	10	7	10	9	9
	PI arterial R2	Coefficiente de correlación	-,937**	-,821*	-,234	1,000	-,901**	-,1000**	-,943**
		Sig. (bilateral)	,002	,023	,613	.	,006	.	,005
		N	7	7	7	7	7	6	6
	PDR_R2	Coefficiente de correlación	,770**	,430	-,103	-,901**	1,000	,717*	,683
		Sig. (bilateral)	,009	,288	,776	,006	.	,030	,042
		N	10	8	10	7	10	9	9
	Fart100gR2	Coefficiente de correlación	,933**	,982**	,117	-,1000**	,717*	1,000	,867**
		Sig. (bilateral)	,000	,000	,764	.	,030	.	,002
		N	9	7	9	6	9	9	9
	Fportal100gR2	Coefficiente de correlación	,767	,927**	,519	-,943**	,683	,867**	1,000
		Sig. (bilateral)	,016	,003	,152	,005	,042	,002	.
		N	9	7	9	6	9	9	9

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

**.. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

c.-Análisis unificado. (Tabla 61)

Correlaciones			Flujo_arterial_R2	Flujo_portal_R2	PI arterial R2	Fart100gR2
Rho de Spearman	Flujo_arterial_R2	Coefficiente de correlación	1,000	,371	-,814**	,758**
		Sig. (bilateral)	.	,044	,000	,000
		N	30	30	22	29
	Flujo_portal_R2	Coefficiente de correlación	,371	1,000	,077	,275
		Sig. (bilateral)	,044	.	,735	,149
		N	30	30	22	29
	PI arterial R2	Coefficiente de correlación	-,814**	,077	1,000	-,453*
		Sig. (bilateral)	,000	,735	.	,039
		N	22	22	22	21
	Fart100gR2	Coefficiente de correlación	,758**	,275	-,453*	1,000
		Sig. (bilateral)	,000	,149	,039	.
		N	29	29	21	29

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

**. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

11.14.8.- Estudio del flujo hepático total post-resección

a.- Modelo de hepatectomía hiperextendida. (Tabla 62)

			Correlaciones							
Rho de Spearman	FHT_R2		FHT_R2	Flujo_portal_R2	Flujo_arterial_R2	PDR_R2	PI portal R2	PDR_24H	HVPGRESECC2	HVPG24HORAS
		Coefficiente de correlación	1,000	,990**	,641**	-,543	-,685**	-,738	-,176	-,607
		Sig. (bilateral)	.	,000	,002	,045	,002	,015	,459	,148
		N	20	20	20	14	18	10	20	7
	Flujo_portal_R2	Coefficiente de correlación	,990**	1,000	,558	-,565	-,765**	-,742	-,178	-,607
		Sig. (bilateral)	,000	.	,011	,035	,000	,014	,454	,148
		N	20	20	20	14	18	10	20	7
	Flujo_arterial_R2	Coefficiente de correlación	,641**	,558	1,000	-,172	,056	-,480	,087	-,216
		Sig. (bilateral)	,002	,011	.	,556	,827	,160	,714	,641
		N	20	20	20	14	18	10	20	7
	PDR_R2	Coefficiente de correlación	-,543	-,565	-,172	1,000	,800**	,505	-,265	,893**
		Sig. (bilateral)	,045	,035	,556	.	,002	,137	,359	,007
		N	14	14	14	14	12	10	14	7
	PI portal R2	Coefficiente de correlación	-,685**	-,765**	,056	,800**	1,000	,487	,233	,941**
		Sig. (bilateral)	,002	,000	,827	,002	.	,183	,352	,005
		N	18	18	18	12	18	9	18	6
	PDR_24H	Coefficiente de correlación	-,738*	-,742*	-,480	,505	,487	1,000	,521	,786
		Sig. (bilateral)	,015	,014	,160	,137	,183	.	,122	,036
		N	10	10	10	10	9	10	10	7
	HVPGRESECC2	Coefficiente de correlación	-,176	-,178	,087	-,265	,233	,521	1,000	,764*
		Sig. (bilateral)	,459	,454	,714	,359	,352	,122	.	,046
		N	20	20	20	14	18	10	20	7
	HVPG24HORAS	Coefficiente de correlación	-,607	-,607	-,216	,893**	,941**	,786	,764*	1,000
		Sig. (bilateral)	,148	,148	,641	,007	,005	,036	,046	.
		N	7	7	7	7	6	7	7	7

**. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

b.- Modelo de hepatectomía extendida. (Tabla 63)

			Correlaciones				
Rho de Spearman	FHT_R2		FHT_R2	Flujo_portal_R2	DAÑO HISTOLOGICO24H	Fportal100gR2	INR_24H
		Coefficiente de correlación	1,000	,894**	,779**	,717	-,711*
		Sig. (bilateral)	.	,000	,008	,030	,032
		N	10	10	10	9	9
	Flujo_portal_R2	Coefficiente de correlación	,894**	1,000	,819**	,519	-,702*
		Sig. (bilateral)	,000	.	,004	,152	,035
		N	10	10	10	9	9
	DAÑO HISTOLOGICO24H	Coefficiente de correlación	,779**	,819**	1,000	,641	-,450
		Sig. (bilateral)	,008	,004	.	,063	,224
		N	10	10	10	9	9
	Fportal100gR2	Coefficiente de correlación	,717*	,519	,641	1,000	-,275
		Sig. (bilateral)	,030	,152	,063	.	,509
		N	9	9	9	9	8
	INR_24H	Coefficiente de correlación	-,711*	-,702*	-,450	-,275	1,000
		Sig. (bilateral)	,032	,035	,224	,509	.
		N	9	9	9	8	9

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

c.-Análisis unificado. (Tabla 64)

			Correlaciones					
			FHT_R2	Fportal100gR2	PI portal R2	Flujo_portal_R2	Flujo_arterial_R2	Fart100gR2
Rho de Spearman	FHT_R2	Coefficiente de correlación	1,000	,557**	-,393*	,969**	,500**	,374*
		Sig. (bilateral)	.	,002	,047	,000	,005	,045
		N	30	29	26	30	30	29
	Fportal100gR2	Coefficiente de correlación	,557**	1,000	-,271	,562**	,349	,761**
		Sig. (bilateral)	,002	.	,190	,001	,064	,000
		N	29	29	25	29	29	29
	PI portal R2	Coefficiente de correlación	-,393*	-,271	1,000	-,452*	,196	,054
		Sig. (bilateral)	,047	,190	.	,020	,338	,797
		N	26	25	26	26	26	25
	Flujo_portal_R2	Coefficiente de correlación	,969**	,562**	-,452*	1,000	,371*	,275
		Sig. (bilateral)	,000	,001	,020	.	,044	,149
		N	30	29	26	30	30	29
	Flujo_arterial_R2	Coefficiente de correlación	,500**	,349	,196	,371*	1,000	,758**
		Sig. (bilateral)	,005	,064	,338	,044	.	,000
		N	30	29	26	30	30	29
	Fart100gR2	Coefficiente de correlación	,374*	,761**	,054	,275	,758**	1,000
		Sig. (bilateral)	,045	,000	,797	,149	,000	.
		N	29	29	25	29	29	29

**. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

11.14.9.- Estudio del flujo arterial por 100g post-resección

a.- Modelo de hepatectomía hiperextendida. (Tabla 65)

Correlaciones									
			Fart100gR2	PI portal R2	Flujo_portal_R2	Flujo_arterial_R2	FHT_R2	Fportal100gR2	INR_24H
Rho de Spearman	Fart100gR2	Coefficiente de correlación	1,000	-,055	,630	,927	,693	,618	-,727
		Sig. (bilateral)	.	,829	,003	,000	,001	,004	,007
		N	20	18	20	20	20	20	12
PI portal R2	Coeficiente de correlación		-,055	1,000	-,765	,056	-,685	-,585	-,316
		Sig. (bilateral)	,829	.	,000	,827	,002	,011	,343
		N	18	18	18	18	18	11	
Flujo_portal_R2	Coeficiente de correlación		,630	-,765	1,000	,558	,990	,892	-,245
		Sig. (bilateral)	,003	,000	.	,011	,000	,000	,443
		N	20	18	20	20	20	20	12
Flujo_arterial_R2	Coeficiente de correlación		,927	,056	,558	1,000	,641	,460	-,796
		Sig. (bilateral)	,000	,827	,011	.	,002	,042	,002
		N	20	18	20	20	20	20	12
FHT_R2	Coeficiente de correlación		,693	-,685	,990	,641	1,000	,885	-,326
		Sig. (bilateral)	,001	,002	,000	,002	.	,000	,301
		N	20	18	20	20	20	20	12
Fportal100gR2	Coeficiente de correlación		,618	-,585	,892	,460	,885	1,000	-,245
		Sig. (bilateral)	,004	,011	,000	,042	,000	.	,443
		N	20	18	20	20	20	20	12
INR_24H	Coeficiente de correlación		-,727	-,316	-,245	-,796	-,326	-,245	1,000
		Sig. (bilateral)	,007	,343	,443	,002	,301	,443	.
		N	12	11	12	12	12	12	12

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

b.- Modelo de hepatectomía extendida. (Tabla 66)

			Correlaciones						
Rho de Spearman	Fart100gR2		Fart100gR2	PI portal R2	Flujo_arterial_R2	Fportal100gR2	DANOHILOGICOR2	PDR_24H	PDR_R2
		Coefficiente de correlación	1,000	,982**	,933**	,867**	,773	,810	,717
		Sig. (bilateral)	.	,000	,000	,002	,024	,015	,030
		N	9	7	9	9	8	8	9
	PI portal R2	Coefficiente de correlación	,982**	1,000	,798	,927	,500	,883	,430
		Sig. (bilateral)	,000	.	,018	,003	,253	,020	,288
		N	7	8	8	7	7	6	8
	Flujo_arterial_R2	Coefficiente de correlación	,933**	,798*	1,000	,767*	,616	,524	,770**
		Sig. (bilateral)	,000	,018	.	,016	,078	,183	,009
		N	9	8	10	9	9	8	10
	Fportal100gR2	Coefficiente de correlación	,867**	,927**	,767*	1,000	,626	,690	,683
		Sig. (bilateral)	,002	,003	,016	.	,097	,058	,042
		N	9	7	9	9	8	8	9
	DANOHILOGICOR2	Coefficiente de correlación	,773*	,500	,616	,626	1,000	,778*	,556
		Sig. (bilateral)	,024	,253	,078	,097	.	,039	,120
		N	8	7	9	8	9	7	9
	PDR_24H	Coefficiente de correlación	,810*	,883*	,524	,690	,778*	1,000	,333
		Sig. (bilateral)	,015	,020	,183	,058	,039	.	,420
		N	8	6	8	8	7	8	8
	PDR_R2	Coefficiente de correlación	,717*	,430	,770**	,683*	,556	,333	1,000
		Sig. (bilateral)	,030	,288	,009	,042	,120	,420	.
		N	9	8	10	9	9	8	10

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

c.-Análisis unificado. (Tabla 67)

			Correlaciones						
Rho de Spearman			Fart100gR2	Flujo_arterial_R2	Fportal100gR2	PI arterial R2	FHT_R2	KI67R2	HVPGRESECC2
	Fart100gR2	Coeficiente de correlación	1,000	,758	,761	-,453	,374	-,669	,381
		Sig. (bilateral)	.	,000	,000	,039	,045	,005	,041
		N	29	29	29	21	29	16	29
	Flujo_arterial_R2	Coeficiente de correlación	,758	1,000	,349	-,814	,500	-,336	,089
		Sig. (bilateral)	,000	.	,064	,000	,005	,204	,642
		N	29	30	29	22	30	16	30
	Fportal100gR2	Coeficiente de correlación	,761	,349	1,000	,027	,557	-,614	,339
		Sig. (bilateral)	,000	,064	.	,906	,002	,011	,072
		N	29	29	29	21	29	16	29
	PI arterial R2	Coeficiente de correlación	-,453	-,814	,027	1,000	,001	,424	,008
		Sig. (bilateral)	,039	,000	,906	.	,997	,194	,971
		N	21	22	21	22	22	11	22
	FHT_R2	Coeficiente de correlación	,374	,500	,557	,001	1,000	-,189	-,119
		Sig. (bilateral)	,045	,005	,002	,997	.	,483	,530
		N	29	30	29	22	30	16	30
	KI67R2	Coeficiente de correlación	-,669	-,336	-,614	,424	-,189	1,000	-,179
		Sig. (bilateral)	,005	,204	,011	,194	,483	.	,507
		N	16	16	16	11	16	16	16
	HVPGRESECC2	Coeficiente de correlación	,381	,089	,339	,008	-,119	-,179	1,000
		Sig. (bilateral)	,041	,642	,072	,971	,530	,507	.
		N	29	30	29	22	30	16	30

**. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

11.14.10.-Estudio del flujo portal post-resección

a.- Modelo de hepatectomía hiperextendida. (Tabla 68)

			Correlaciones							
Rho de Spearman	Flujo_portal_R2		Flujo_portal_R2	PDR_24H	PI portal R2	Flujo_arterial_R2	FHT_R2	PDR_R2	Fart100gR2	Fportal100gR2
		Coefficiente de correlación	1,000	-,742	-,765	,558	,990	-,565	,630	,892
		Sig. (bilateral)	.	,014	,000	,011	,000	,035	,003	,000
		N	20	10	18	20	20	14	20	20
	PDR_24H	Coefficiente de correlación	-,742	1,000	,487	-,480	-,738	,505	-,365	-,778
		Sig. (bilateral)	,014	.	,183	,160	,015	,137	,300	,008
		N	10	10	9	10	10	10	10	10
	PI portal R2	Coefficiente de correlación	-,765	,487	1,000	,056	-,685	,800	-,055	-,585
		Sig. (bilateral)	,000	,183	.	,827	,002	,002	,829	,011
		N	18	9	18	18	18	12	18	18
	Flujo_arterial_R2	Coefficiente de correlación	,558	-,480	,056	1,000	,641	-,172	,927	,460
		Sig. (bilateral)	,011	,160	,827	.	,002	,556	,000	,042
		N	20	10	18	20	20	14	20	20
	FHT_R2	Coefficiente de correlación	,990	-,738	-,685	,641	1,000	-,543	,693	,885
		Sig. (bilateral)	,000	,015	,002	,002	.	,045	,001	,000
		N	20	10	18	20	20	14	20	20
	PDR_R2	Coefficiente de correlación	-,565	,505	,800	-,172	-,543	1,000	-,231	-,429
		Sig. (bilateral)	,035	,137	,002	,556	,045	.	,427	,126
		N	14	10	12	14	14	14	14	14
	Fart100gR2	Coefficiente de correlación	,630	-,365	-,055	,927	,693	-,231	1,000	,618
		Sig. (bilateral)	,003	,300	,829	,000	,001	,427	.	,004
		N	20	10	18	20	20	14	20	20
	Fportal100gR2	Coefficiente de correlación	,892	-,778	-,585	,460	,885	-,429	,618	1,000
		Sig. (bilateral)	,000	,008	,011	,042	,000	,126	,004	.
		N	20	10	18	20	20	14	20	20

*, La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

**, La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

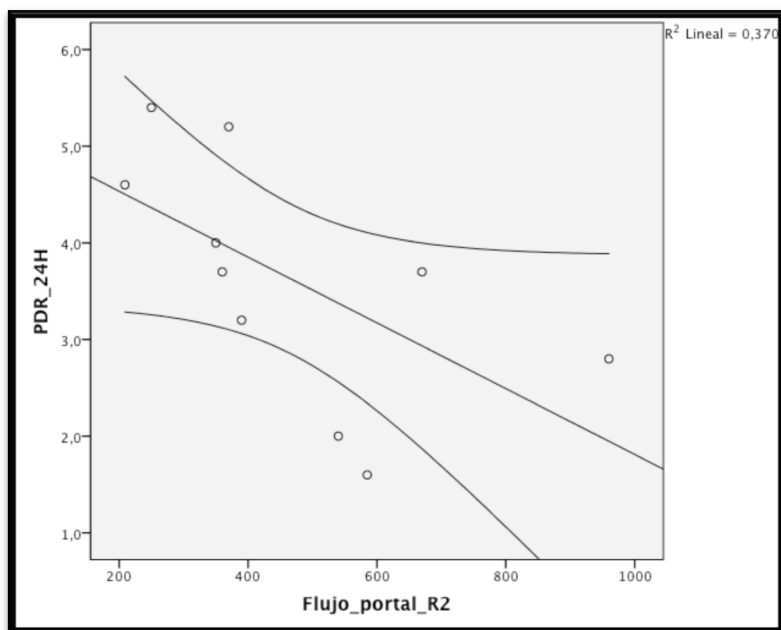


Fig. 99 Gráfico de dispersión mostrando la relación entre el flujo portal post-resección (Flujo_portal_R2) y el PDR a las 24 horas. (coef Rho Spearman -.074 p=0.01)

b.- Modelo de hepatectomía extendida. (Tabla 69)

Correlaciones				Flujo_portal_R2	FHT_R2	INR_24H	DANOHILOGICO24H
Rho de Spearman	Flujo_portal_R2	Coefficiente de correlación		1,000	,894**	-,702*	,819**
		Sig. (bilateral)		.	,000	,035	,004
		N		10	10	9	10
	FHT_R2	Coefficiente de correlación		,894**	1,000	-,711*	,779**
		Sig. (bilateral)		,000	.	,032	,008
		N		10	10	9	10
	INR_24H	Coefficiente de correlación		-,702*	-,711*	1,000	-,450
		Sig. (bilateral)		,035	,032	.	,224
		N		9	9	9	9
	DANOHILOGICO24H	Coefficiente de correlación		,819**	,779**	-,450	1,000
		Sig. (bilateral)		,004	,008	,224	.
		N		10	10	9	10

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

c.-Análisis unificado. (Tabla 70)

Correlaciones				Flujo_portal_R2	FHT_R2	PI portal R2	Flujo_arterial_R2	PDR_R2	Fportal100g R2
Rho de Spearman	Flujo_portal_R2	Coefficiente de correlación		1,000	,969**	-,452	,371	-,447	,562**
		Sig. (bilateral)		.	,000	,020	,044	,029	,001
		N		30	30	26	30	24	29
	FHT_R2	Coefficiente de correlación		,969**	1,000	-,393	,500**	-,331	,557**
		Sig. (bilateral)		,000	.	,047	,005	,114	,002
		N		30	30	26	30	24	29
	PI portal R2	Coefficiente de correlación		-,452*	-,393	1,000	,196	,697**	-,271
		Sig. (bilateral)		,020	,047	.	,338	,001	,190
		N		26	26	26	26	20	25
	Flujo_arterial_R2	Coefficiente de correlación		,371*	,500**	,196	1,000	,156	,349
		Sig. (bilateral)		,044	,005	,338	.	,465	,064
		N		30	30	26	30	24	29
	PDR_R2	Coefficiente de correlación		-,447*	-,331	,697**	,156	1,000	-,042
		Sig. (bilateral)		,029	,114	,001	,465	.	,849
		N		24	24	20	24	24	23
	Fportal100gR2	Coefficiente de correlación		,562**	,557**	-,271	,349	-,042	1,000
		Sig. (bilateral)		,001	,002	,190	,064	,849	.
		N		29	29	25	29	23	29

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

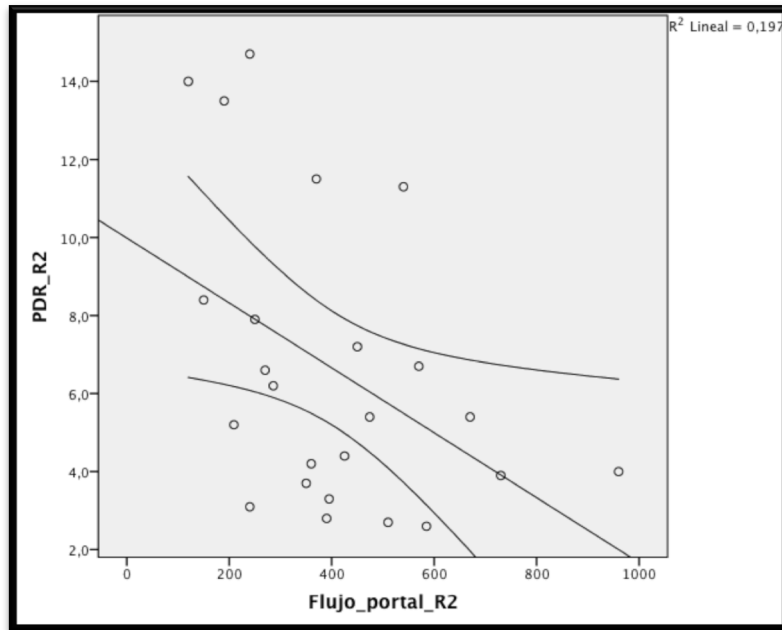


Fig. 100 Gráfica de dispersión que muestra la relación entre el PDR y el flujo portal post-resección. (coef Rho Spearman -0.44 p=0.02)

11.14.11.- Estudio del flujo portal post-resección por 100g

a.- Modelo de hepatectomía hiperextendida. (Tabla 71)

Correlaciones								
			Fportal100gR2	PI portal R2	Flujo_portal_R2	Flujo_arterial_R2	FHT_R2	Fart100gR2
Rho de Spearman	Fportal100gR2	Coefficiente de correlación	1,000	-,585*	,892**	,460	,885**	,618*
		Sig. (bilateral)	.	,011	,000	,042	,000	,004
		N	20	18	20	20	20	10
	PI portal R2	Coefficiente de correlación	-,585*	1,000	-,765**	,056	-,685*	-,055
		Sig. (bilateral)	,011	.	,000	,827	,002	,829
		N	18	18	18	18	18	9
	Flujo_portal_R2	Coefficiente de correlación	,892**	-,765**	1,000	,558*	,990**	,630**
		Sig. (bilateral)	,000	,000	.	,011	,000	,003
FHT_R2		N	20	18	20	20	20	10
	Flujo_arterial_R2	Coefficiente de correlación	,460	,056	,558*	1,000	,641**	,927**
		Sig. (bilateral)	,042	,827	,011	.	,002	,000
		N	20	18	20	20	20	10
	FHT_R2	Coefficiente de correlación	,885**	-,685*	,990**	,641**	1,000	,693**
		Sig. (bilateral)	,000	,002	,000	,002	.	,001
		N	20	18	20	20	20	10
	Fart100gR2	Coefficiente de correlación	,618*	-,055	,630**	,927**	,693**	1,000
PDR_24H		Sig. (bilateral)	,004	,829	,003	,000	,001	.
		N	20	18	20	20	20	10
	PDR_24H	Coefficiente de correlación	-,778**	,487	-,742*	-,480	-,738*	-,365
		Sig. (bilateral)	,008	,183	,014	,160	,015	,300
		N	10	9	10	10	10	10

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

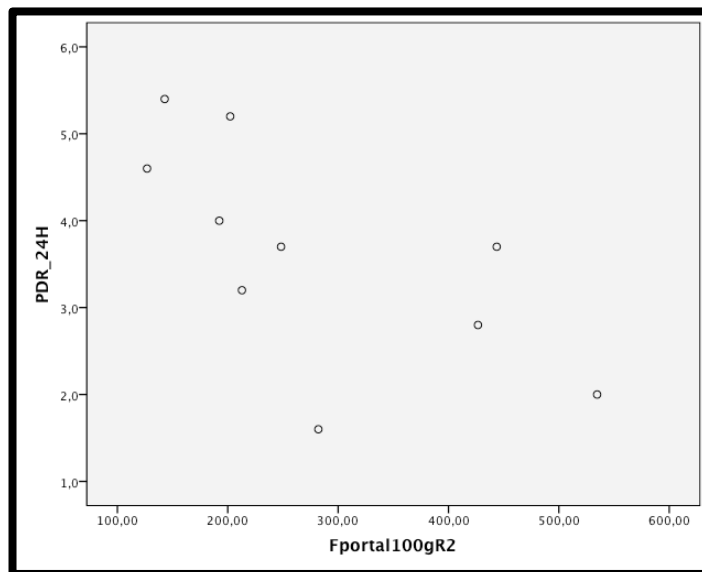


Fig. 101 Gráfico que muestra la relación del flujo portal post-resección y el PDR a las 24 horas. (coef Rho Spearman 0.77 $p < 0.01$)

b.- Modelo de hepatectomía extendida. (Tabla 72)

			Correlaciones								
			Fportal100gR2	PI portal R2	Flujo_portal_R2	PI arterial R2	Flujo_arterial_R2	FHT_R2	PDR_R2	PDR_24H	Fart100gR2
Rho de Spearman	Fportal100gR2	Coefficiente de correlación	1,000	,927	,519	-,943	,767	,717	,683	,690	,867
		Sig. (bilateral)	.	,003	,152	,005	,016	,030	,042	,058	,002
		N	9	7	9	6	9	9	9	8	9
	PI portal R2	Coefficiente de correlación	,927	1,000	,577	-,821	,798	,626	,430	,883	,982
		Sig. (bilateral)	,003	.	,134	,023	,018	,097	,288	,020	,000
		N	7	8	8	7	8	8	8	6	7
	Flujo_portal_R2	Coefficiente de correlación	,519	,577	1,000	-,234	,000	,894	-,103	,036	,117
		Sig. (bilateral)	,152	,134	.	,613	1,000	,000	,776	,933	,764
		N	9	8	10	7	10	10	10	8	9
	PI arterial R2	Coefficiente de correlación	-,943	-,821	-,234	1,000	-,937	-,234	-,901	-,700	-1,000
		Sig. (bilateral)	,005	,023	,613	.	,002	,613	,006	,188	.
		N	6	7	7	7	7	7	7	5	6
	Flujo_arterial_R2	Coefficiente de correlación	,767	,798	,000	-,937	1,000	,309	,770	,524	,933
		Sig. (bilateral)	,016	,018	1,000	,002	.	,385	,009	,183	,000
		N	9	8	10	7	10	10	10	8	9
	FHT_R2	Coefficiente de correlación	,717	,626	,894	-,234	,309	1,000	,127	,333	,383
		Sig. (bilateral)	,030	,097	,000	,613	,385	.	,726	,420	,308
		N	9	8	10	7	10	10	10	8	9
	PDR_R2	Coefficiente de correlación	,683	,430	-,103	-,901	,770	,127	1,000	,333	,717
		Sig. (bilateral)	,042	,288	,776	,006	,009	,726	.	,420	,030
N		9	8	10	7	10	10	10	8	9	
PDR_24H	Coefficiente de correlación	,690	,883	,036	-,700	,524	,333	,333	1,000	,810	
	Sig. (bilateral)	,058	,020	,933	,188	,183	,420	,420	.	,015	
	N	8	6	8	5	8	8	8	8	8	
Fart100gR2	Coefficiente de correlación	,867	,982	,117	-1,000	,933	,383	,717	,810	1,000	
	Sig. (bilateral)	,002	,000	,764	.	,000	,308	,030	,015	.	
	N	9	7	9	6	9	9	9	8	9	

**, La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*, La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

c.-Análisis unificado. (Tabla 73)

Correlaciones															
Rho de Spearman	Fportal100gR2	Coefficiente de correlación	1,000	Flujo_portal_R2	Flujo_arterial_R2	FHT_R2	PDR_R2	PDR_24H	Fart100gR2	DANOHOSTOLOGICOR2	Pportal_R2	Ki67R2	HVPCR2	HVPG24h	INR_24H
		Sig. (bilateral)	.	.001	.064	.002	.849	.636	.000	.037	.004	.011	.013	.071	.005
		N	29	29	29	29	23	18	29	26	29	16	28	7	20
	Flujo_portal_R2	Coefficiente de correlación	.562	1,000	.371	.969	-.447	-.306	.275	.034	-.097	-.034	-.012	-.643	-.029
		Sig. (bilateral)	.001	.	.044	.000	.029	.218	.149	.867	.611	.901	.949	.119	.901
		N	29	30	30	30	24	18	29	27	30	16	29	7	21
	Flujo_arterial_R2	Coefficiente de correlación	.349	.371	1,000	.500	.156	.143	.758	.237	-.035	-.336	.009	-.487	-.181
		Sig. (bilateral)	.064	.044	.	.005	.465	.571	.000	.234	.854	.204	.962	.268	.433
		N	29	30	30	30	24	18	29	27	30	16	29	7	21
	FHT_R2	Coefficiente de correlación	.557	.969	.500	1,000	-.331	-.165	.374	.097	-.140	-.189	-.075	-.643	.093
		Sig. (bilateral)	.002	.000	.005	.	.114	.513	.045	.629	.462	.483	.698	.119	.687
		N	29	30	30	30	24	18	29	27	30	16	29	7	21
	PDR_R2	Coefficiente de correlación	-.042	-.447	.156	-.331	1,000	.471	.198	.263	-.251	-.575	-.407	.107	.044
		Sig. (bilateral)	.849	.029	.465	.114	.	.048	.365	.237	.237	.050	.054	.819	.858
		N	23	24	24	24	24	18	23	22	24	12	23	7	19
	PDR_24H	Coefficiente de correlación	-.120	-.306	.143	-.165	.471	1,000	.114	.571	.078	-.221	-.052	.536	-.142
		Sig. (bilateral)	.636	.218	.571	.513	.048	.	.653	.021	.758	.491	.836	.215	.573
		N	18	18	18	18	18	18	18	16	18	12	18	7	18
	Fart100gR2	Coefficiente de correlación	.761	.275	.758	.374	.198	.114	1,000	.391	.431	-.669	.381	-.536	.375
		Sig. (bilateral)	.000	.149	.000	.045	.365	.653	.	.048	.020	.005	.046	.215	.104
		N	29	29	29	29	23	18	29	26	29	16	28	7	20
	DANOHOSTOLOGICOR2	Coefficiente de correlación	.411	.034	.237	.097	.263	.571	.391	1,000	.352	-.314	.245	-.265	.306
		Sig. (bilateral)	.037	.867	.234	.629	.237	.021	.048	.	.072	.255	.227	.612	.216
		N	26	27	27	27	22	16	26	27	27	15	26	6	18
	Pportal_R2	Coefficiente de correlación	.524	-.097	-.035	-.140	-.251	.078	.431	.352	1,000	-.372	.845	-.236	.550
		Sig. (bilateral)	.004	.611	.854	.462	.237	.758	.020	.072	.	.156	.000	.610	.010
		N	29	30	30	30	24	18	29	27	30	16	29	7	21
	Ki67R2	Coefficiente de correlación	-.614	-.034	-.336	-.189	-.575	-.221	-.669	-.314	-.372	1,000	-.033	1,000	-.353
		Sig. (bilateral)	.011	.901	.204	.483	.050	.491	.005	.255	.156	.	.905	.	.237
		N	16	16	16	16	12	12	16	15	16	16	16	2	13
	HVPCR2	Coefficiente de correlación	.462	-.012	.009	-.075	-.407	-.052	.381	.245	.845	-.033	1,000	.378	.458
		Sig. (bilateral)	.013	.949	.962	.698	.054	.836	.046	.227	.000	.905	.	.403	.037
		N	28	29	29	29	23	18	28	26	29	16	29	7	21
	HVPG24h	Coefficiente de correlación	-.714	-.643	-.487	-.643	.107	.536	-.536	-.265	-.236	1,000	.378	1,000	.536
		Sig. (bilateral)	.071	.119	.268	.119	.819	.215	.215	.612	.610	.	.403	.	.215
		N	7	7	7	7	7	7	7	6	7	2	7	7	7
	INR_24H	Coefficiente de correlación	.597	-.029	-.181	-.093	.044	-.142	.375	.306	.550	-.353	.458	.536	1,000
		Sig. (bilateral)	.005	.901	.433	.687	.858	.573	.104	.216	.010	.237	.037	.215	.
		N	20	21	21	21	19	18	20	18	21	13	21	7	21

**. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

11.14.12.-Estudio del porcentaje de hipertrofia postembolización

a.- Modelo de hepatectomía hiperextendida (Tabla 74)

Correlaciones															
			porchiptrof R	HVPGRESECC 2	Fportal100g R2	DANOHI STOL OGIC024H	DANOHI STOL OGICOR2	Fart100gR2	Pportal_R2	PI portal_R2	Flujo_portal_ R2	PI arterial_R2	Flujo_arterial _R2	FHT_R2	
Rho de Spearman	porchiptrof	Coefficiente de correlación	1,000	,377	,103	-,564	,099	-,006	,468	-,216	,055	-,036	,116	,042	
		Sig. (bilateral)	.	,283	,777	,322	,786	,987	,173	,608	,881	,932	,751	,907	
		N	10	10	10	5	10	10	10	10	8	10	8	10	
	HVPGRESECC2	Coefficiente de correlación	,377	1,000	-,089	,281	,096	,177	,739	,233	-,178	-,252	,087	-,176	
		Sig. (bilateral)	,283	.	,709	,353	,704	,456	,000	,352	,454	,365	,714	,459	
		N	10	20	20	13	18	20	20	18	20	15	20	20	
	Fportal100gR2	Coefficiente de correlación	,103	-,089	1,000	-,363	,220	,618	,020	-,585	,892	,167	,460	,885	
		Sig. (bilateral)	,777	,709	.	,223	,381	,004	,934	,011	,000	,553	,042	,000	
		N	10	20	20	13	18	20	20	18	20	15	20	20	
	DANOHI	Coefficiente de correlación	-,564	,281	-,363	1,000	-,167	,003	,361	,316	-,519	-,902	-,073	-,519	
		Sig. (bilateral)	,322	,353	,223	.	,586	,993	,225	,345	,069	,002	,814	,069	
		N	5	13	13	13	13	13	13	11	13	8	13	13	
	DANOHI	Coefficiente de correlación	,099	,096	,220	-,167	1,000	,082	,336	-,189	,114	-,098	,077	,128	
		Sig. (bilateral)	,786	,704	,381	,586	.	,746	,173	,482	,654	,749	,762	,612	
		N	10	18	18	13	18	18	18	16	18	13	18	18	
	Fart100gR2	Coefficiente de correlación	-,006	,177	,618	,003	,082	1,000	,122	-,055	,630	-,598	,927	,693	
		Sig. (bilateral)	,987	,456	,004	,993	,746	.	,609	,829	,003	,019	,000	,001	
		N	10	20	20	13	18	20	20	18	20	15	20	20	
	Pportal_R2	Coefficiente de correlación	,468	,739	,020	,361	,336	,122	1,000	-,006	-,099	,076	-,049	-,120	
		Sig. (bilateral)	,173	,000	,934	,225	,173	,609	.	,982	,677	,787	,836	,613	
	N	10	20	20	13	18	20	20	18	20	15	20	20		
PI portal_R2	Coefficiente de correlación	-,216	,233	-,585	,316	-,189	-,055	-,006	1,000	-,765	-,625	,056	-,685		
	Sig. (bilateral)	,608	,352	,011	,345	,482	,829	,982	.	,000	,013	,827	,002		
	N	8	18	18	11	16	18	18	18	18	15	18	18		
Flujo_portal_R2	Coefficiente de correlación	,055	-,178	,892	-,519	,114	,630	-,099	-,765	1,000	,209	,558	,990		
	Sig. (bilateral)	,881	,454	,000	,069	,654	,003	,677	,000	.	,454	,011	,000		
	N	10	20	20	13	18	20	20	18	20	15	20	20		
PI arterial_R2	Coefficiente de correlación	-,036	-,252	,167	-,902	-,098	-,598	,076	-,625	,209	1,000	-,803	,083		
	Sig. (bilateral)	,932	,365	,553	,002	,749	,019	,787	,013	,454	.	,000	,768		
	N	8	15	15	8	13	15	15	15	15	15	15	15		
Flujo_arterial_R2	Coefficiente de correlación	,116	,087	,460	-,073	,077	,927	-,049	,056	,558	-,803	1,000	,641		
	Sig. (bilateral)	,751	,714	,042	,814	,762	,000	,836	,827	,011	,000	.	,002		
	N	10	20	20	13	18	20	20	18	20	15	20	20		
FHT_R2	Coefficiente de correlación	,042	-,176	,885	-,519	,128	,693	-,120	-,685	,990	,083	,641	1,000		
	Sig. (bilateral)	,907	,459	,000	,069	,612	,001	,613	,002	,000	,768	,002	.		
	N	10	20	20	13	18	20	20	18	20	15	20	20		

**. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

b.- Modelo de hepatectomía extendida (Tabla 75)

Correlaciones														
Rho de Spearman	porchiptrof	Coefficiente de correlación	1,000	-,200	-,200	-,821	-,400	-,700	-,103	,632	-,700	-,400	-,400	-,700
		Sig. (bilateral)	.	,747	,747	,089	,600	,188	,870	,368	,188	,600	,505	,188
		N	5	5	5	5	4	5	5	4	5	4	5	5
	HVPGRESECC2	Coefficiente de correlación	-,200	1,000	,100	,384	,511	,059	,028	,196	,341	,378	,024	,383
		Sig. (bilateral)	,747	.	,797	,273	,160	,881	,939	,641	,334	,403	,947	,275
		N	5	10	9	10	9	9	10	8	10	7	10	10
	Fportal100gR2	Coefficiente de correlación	,200	,100	1,000	,641	,626	,867	-,103	,927	,519	-,943	,767	,717
		Sig. (bilateral)	,747	,797	.	,063	,097	,002	,793	,003	,152	,005	,016	,030
		N	5	9	9	9	8	9	9	7	9	9	9	9
	DANOHI	Coefficiente de correlación	-,821	,384	,641	1,000	,440	,402	,051	,850	,819	-,615	,318	,779
		Sig. (bilateral)	,089	,273	,063	.	,236	,284	,889	,008	,004	,142	,371	,008
		N	5	10	9	10	9	9	10	8	10	7	10	10
	DANOHI	Coefficiente de correlación	-,400	,511	,626	,440	1,000	,773	-,092	,500	-,039	-,406	,616	,248
		Sig. (bilateral)	,600	,160	,097	,236	.	,024	,814	,253	,921	,425	,078	,520
		N	4	9	8	9	9	8	9	7	9	6	9	9
	Fart100gR2	Coefficiente de correlación	,700	,059	,867	,402	,773	1,000	-,103	,982	,117	-,1000	,933	,383
		Sig. (bilateral)	,188	,881	,002	,284	,024	.	,793	,000	,764	.	,000	,308
		N	5	9	9	9	8	9	9	7	9	6	9	9
	Pportal_R2	Coefficiente de correlación	-,103	,028	-,103	,051	-,092	,103	1,000	,356	-,078	,183	,012	-,050
		Sig. (bilateral)	,870	,939	,793	,889	,814	,793	.	,386	,831	,694	,973	,892
		N	5	10	9	10	9	9	10	8	10	7	10	10
	PI portal_R2	Coefficiente de correlación	,632	,196	,927	,850	,500	,982	,356	1,000	,577	-,821	,798	,626
		Sig. (bilateral)	,368	,641	,003	,008	,253	,000	,386	.	,134	,023	,018	,097
		N	4	8	7	8	7	7	8	8	8	7	8	8
	Flujo_portal_R2	Coefficiente de correlación	-,700	,341	,519	,819	-,039	,117	-,078	,577	1,000	-,234	,000	,894
		Sig. (bilateral)	,188	,334	,152	,004	,921	,764	,831	,134	.	,613	1,000	,000
		N	5	10	9	10	9	9	10	8	10	7	10	10
	PI arterial_R2	Coefficiente de correlación	-,400	,378	-,943	-,615	-,406	-,1000	,183	-,821	-,234	1,000	-,937	-,234
		Sig. (bilateral)	,600	,403	,005	,142	,425	.	,694	,023	,613	.	,002	,613
		N	4	7	6	7	6	6	7	7	7	7	7	7
	Flujo_arterial_R2	Coefficiente de correlación	,400	,024	,767	,318	,616	,933	,012	,798	,000	-,937	1,000	,309
		Sig. (bilateral)	,505	,947	,016	,371	,078	,000	,973	,018	1,000	,002	.	,385
		N	5	10	9	10	9	9	10	8	10	7	10	10
	FHT_R2	Coefficiente de correlación	-,700	,383	,717	,779	,248	,383	-,050	,626	,894	-,234	,309	1,000
		Sig. (bilateral)	,188	,275	,030	,008	,520	,308	,892	,097	,000	,613	,385	.
		N	5	10	9	10	9	9	10	8	10	7	10	10

**. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

11.15.- Hojas de recogida de datos.

11.15.1.-Hoja de recogida de datos intraoperatorios.

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

● Fecha: / / ● Peso: Kg ● Altura: cm

● Hora inicio anestesia: ● Hora inicio cirugía:

● Propofol CONTROL/PRECONDICIONAMIENTO

	PRE- POSTEMBOLIZACION	BASAL (preresección)	RESECCIÓN	Sacrificio
Hora				
Peso Hígado	-----			
Peso total y %				
Num analítica				
SatpO2				
EtCo2				
FÁRMACOS Y SUEROTERAPIA				
Opioides				
Atracurio				
Vasoactivos				
Sueroterapia				
Adenosina				
Somatostatina				
Pentoxifilina				
PARÁMETROS PICCO				
TEMPERATURA				
CI				
CFI				
GEDI				
ELWI				
AP				
CVP				
SVRI				
HR				
SVI				
SVV				
DpMax				
PVC				
Pportal				
Psuprahepática				
Flujo portal				
Flujo arterial				
VERDE DE INDOCIANINA				
PDR				
R15				

11.15.2.-Tabla de recogida de datos radiológicos.

Num. animal	TC PREEMBOLIZAC	TAC PRECIRUGIA	TAC POST CIRUGIA
P-031	Vol total 615,1 Vol funciona 597,7 Remanent 124,6	600,9 583,7 104,3	62,5f
P-032	Vol total 734,5 Vol funciona 630,7 Remanent 88,9	725,7 679,5 96,4	75t/66.4f
P-033	Vol total 588,6 Vol funciona 554,9 Remanent 65,6	641,5 608,7 51,2	118,7t/103f
P-034	Vol total 739,7 Vol funciona 700,1 Remanent 69,1	811,6 786,3 78	77,3t/68,8f
P-035	Vol total 781,8 Vol funciona 736 Remanent 68,3	894,6 842,1 73,4	78,2t/64,7f
P-496	Vol total 1178,8 Vol funciona 1148 Remanent 133	1789,9 1666,4 188	174,9t/145f
P-492	Vol total 1217,3 Vol funciona 1146,7 Remanent 90,7	1312 1079,7 165,3	163,1t/128,5f
P-493	Vol total 1462,9 Vol funciona 1354,2 Remanent 182,3	1415,5 1309,3 240,1	157,4t/123,5f
P-490	Vol total Vol funcióna Remanent	1541,4 1467,5 169,7	132,9t/f119,3
P-494	Vol total Vol funciona		

	Remanent		39,7t/33,6
P-504	Vol total 1127,7 Vol funciona 1027 Remanent 132,3	1198,2 1107,1 111,4	216,7t/177,8f
P-502	Vol total 964,2 Vol funciona 893,6 Remanent 113,3	998,6 915,6 95	104,9t/82,7f
P-500	Vol total Vol funciona Remanent	1271,3 1182,4 124,9	124,3t/83,7f
P-503	Vol total Vol funciona Remanent	1141,8 1060,5 116	62,1t/46,5f
P-499	Vol total Vol funciona Remanent	12246,4 1158,2 130,7	142,4t/107,4f
P-760	Vol total Vol funciona Remanent	826,5 757,6 248,5	229,5t/208,2f
P-759	Vol total 1020,8 Vol funciona 982,9 Remanent 226,5	1359,4 1259,6 270,2	442,6t/392,7f
P-749	Vol total 910,1 Vol funciona 839,1 Remanent 298,4	1089,4 1004,8 364,8	340,5t/310,7f
P-767	Vol total 819,6 Vol funciona 747,1 Remanent 246,3	1096,8 1032,0 270,5	303,5t/284,8f
P-741	Vol total	862,4	

	Vol funciona	818,8	
	Remanent	316,3	254,5t/242,9f
P-111	Vol total 1275,1	1325,2	
	Vol funciona 1171,9	1206,5	
	Remanent 284,1	361,8	512t/453,8f
P-113	Vol total	1241,8	
	Vol funciona	1129,6	
	Remanent	453,7	432,7t/368,6
P-112	Vol total 1134,8	1112,5	
	Vol funciona 1051,8	1054,7	
	Remanent 399,4	249,9	446,4t/392,8f
P-114	Vol total	1243,5	
	Vol funciona	1178,4	
	Remanent	364,6	431,2t/411,5f
P-115	Vol total	1037,6	
	Vol funciona	956,0	
	Remanent	236,1	451,9t/386,3f

11.15.3.- Hoja de recogida de datos postoperatorios.

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS POSTOPERATORIOS

Fecha: / / Peso: Kg Altura: cm

Hora fin anestesia: Hora fin cirugía:

Propofol o Sevoflurano

CONTROL / SOMATOSTATINA / ADENOSINA / PENTOXIFILINA / EMBOLIZACIÓN PORTAL

Hora postoperatoria	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Num analítica														
SatpO2														
EtCo2														
Fármacos y sueros														
Opioides														
Atracurio														
Vasoactivos														
Suero terapia														
PICCO														
TEMPERATURA														
CI														
CFI														
GEDI														
ELWI														
TA (TAS/TAD/TAM)														
CVP														
SVRI														
HR														
SVI														
SVV														
DpMax														
Presiones														
PVC														
Pportal														
Psuprahepática														
Flujo portal														
Flujo arterial														
Verde indocianina														
PDR														
R15														
Gasometría A. Femoral														
pH														
pCO2														
PO2														
Na														
K														
Ca														
Glucosa														
Lactato														
Hto														

11.16.- Informe del Director de Tesis Doctoral.



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	José Manuel Asencio Pascual
Título de la Tesis	Síndrome de "Small for Flow" en un modelo porcino de hepatectomía extendida: Descripción de los cambios precoces y evaluación del "Precondicionamiento regenerativo" con embolización portal como estrategia de prevención
Facultad o Centro	Facultad de Medicina

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	José Luis García Sabrido
Centro al que pertenece y dirección	Departamento de Cirugía Facultad de Medicina UCM Hospital General Universitario Gregorio Marañón c/Doctor Esquerdo 46, Madrid 28007
D.N.I./Pasaporte	4104292-b
e-mail	jlgSabrido@gmail.com

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

El trabajo se basa en los hallazgos de tres estudios experimentales especialmente diseñados para estudiar diferentes aspectos del síndrome de "Small for Flow". Hay que destacar la originalidad del tema ya que parte de la hipótesis de trabajo se apoya en un nuevo término, "Síndrome de Small for Flow", acuñado por el autor y aceptado en la literatura, habiendo sido citado en al menos tres trabajos, uno de los cuales fue específicamente diseñado para evaluar dicho concepto. Otro punto destacable en cuanto a la originalidad del trabajo es el uso del Precondicionamiento regenerativo para la prevención del síndrome de Small for Flow. Esta estrategia fue planteada inicialmente por Nagano en ratas pero no ha sido planteada ni estudiada en animales grandes ni en la clínica.

Introducción: El autor realiza una excelente revisión de la historia de la cirugía hepática e introduce de manera comprensible las bases de la regeneración hepática y los conceptos de Síndrome de "Small for Size" y Síndrome de "Small for flow". Al final de la introducción se hace una síntesis del concepto de Precondicionamiento regenerativo y sus implicaciones en la clínica.

Hipótesis: La hipótesis de trabajo está bien planteada e intenta dar respuesta a un problema clínico relevante de actualidad. Describe el "Síndrome de Small for Flow",

ser utilizado por diferentes autores para que los resultados sean comparables, y establece una estrategia de prevención novedosa y que puede cambiar varios aspectos de la práctica clínica actual si se confirman los resultados.

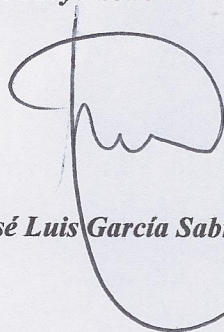
Material y métodos: Los materiales empleados para la caracterización del síndrome y la evaluación de la estrategia estudiada están extensamente descritos en este apartado.

Resultados: El autor realiza un trabajo muy completo, describiendo los cambios hemodinámicos sistémicos, hepáticos, de funcionalidad hepática, histológicos y del estado replicativo de los hepatocitos. Todo ello se acompaña de un extraordinario estudio radiológico para el estudio del volumen remanente hepático que acerca el experimento a la práctica clínica.

Conclusiones: La metodología es muy buena y los resultados relevantes por su novedad y por poner a prueba dos paradigmas actualmente aceptados como son la embolización portal y la valoración del volumen hepático remanente como criterio de seguridad en cirugía hepática. La estrategia de monitorización intraoperatoria del flujo portal defendida en el presente trabajo, se puede aplicar ya en la clínica para mejorar el conocimiento del síndrome y unificar la presentación de resultados. El Precondicionamiento regenerativo fue capaz de mejorar la tolerancia del parénquima a la resección y preservar la función hepática.

La calidad y solidez de la investigación viene avalada por las tres publicaciones en revistas internacionales que acompañan el trabajo, donde el autor ha publicado parte de los resultados.

Madrid, a 30 de Mayo 2014



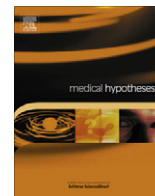
Fdo.: Prof. José Luis García Sabrido

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.

11.17.- Publicaciones derivadas de la investigación.

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Medical Hypotheses

journal homepage: www.elsevier.com/locate/mehy

“Small-for-flow” syndrome: Shifting the “size” paradigm

J.M. Asencio^{a,*}, J. Vaquero^b, L. Olmedilla^c, J.L. García Sabrido^a^a Department of General Surgery III and Liver Trasplant Unit, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, c/Doctor Esquerdo 46, Madrid 28007, Spain^b Laboratorio de Investigación en Hepatología y Gastroenterología-CIBERhd-IISGM, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, c/Doctor Esquerdo 46, Madrid 28007, Spain^c Department of Anesthesiology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, c/Doctor Esquerdo 46, Madrid 28007, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 31 May 2012

Accepted 26 January 2013

Available online xxxx

ABSTRACT

The “small-for-size” syndrome and “post-hepatectomy liver failure” refers to the development of liver failure (hyperbilirubinemia, coagulopathy, encephalopathy and refractory ascites) resulting from the reduction of liver mass beyond a certain threshold. This complication is associated with a high mortality and is a major concern in liver transplantation involving reduced liver grafts from deceased and living donors as well as in hepatic surgeries involving extended resections of liver mass. The limiting threshold for liver resection or transplantation is currently predicted based on the mass of the remnant liver (or donor graft) in relation to the body weight of the patient, with a ratio above 0.8 being considered safe. This approach, however, has proved inaccurate, because some patients develop the “small-for-size” syndrome despite complying with the “safe” threshold while other patients who surpass the threshold do not develop it.

We hypothesize that the development of the “small-for-size” syndrome is not exclusively determined by the ratio of the mass of the liver remnant (or graft) to the body weight, but it is instead strictly determined by the hemodynamic parameters of the hepatic circulation. This hypothesis is based in recent clinical and experimental reports showing that relative portal hyperperfusion is a critical factor in the development of the “small-for-size” syndrome and that maneuvers that manipulate the hepatic vascular inflow are able to prevent the development of the syndrome despite liver-to-body weight ratios well below the “limiting” threshold. Measurements of hepatic blood flow and pressure, however, are not routinely performed in hepatic surgeries.

Focusing on the “flow” rather than in the “size” may improve our understanding of the pathophysiology of the “small-for-size” syndrome and “post-hepatectomy liver failure” and it would have important implications for the clinical management of patients at risk. First, hepatic hemodynamic parameters would have to be measured in hepatic surgeries. Second, these parameters (in addition to liver mass) would be the principal basis for deciding the “safe” threshold of viable liver parenchyma. Third, the hepatic hemodynamic parameters are amenable to manipulation and, consequently, the “safe” threshold may also be manipulated. Shifting the paradigm from “small-for-size” to “small-for-flow” syndrome would thus represent a major step for optimizing the use of donor livers, for expanding the indications of hepatic surgery, and for increasing the safety of these procedures.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

The term “small-for-size” syndrome was first employed in liver transplantation to refer to the development of acute liver failure (hyperbilirubinemia, coagulopathy, encephalopathy and refractory ascites) resulting from the transplantation of a donor liver that was too small for a given recipient [1]. A similar syndrome, called “post-hepatectomy liver failure” was also described in oncological surgeries involving extended resections of liver mass. The pathophysiological mechanisms of the “small-for-size” syndrome and “post-hepatectomy liver failure” are very similar, with the reduc-

tion of liver mass beyond a certain threshold being a major theme in both conditions.

“Small-for-size” syndrome and liver transplantation

Since the first liver transplantation performed 50 years ago by Starzl et al., liver transplantation has transformed from an experimental procedure into a standard therapy for chronic liver diseases [2]. The steep increase in the number of candidates for liver transplantation, however, has not been accompanied by a parallel increase in the number of donor grafts [3,4], resulting in a progressive rise in the number of patients waiting to undergo the procedure. The use of brain-dead donors presents considerable limitations due a progressive increase in the donor's age and to

* Corresponding author. Tel.: +34 91 586 8362; fax: +34 91 586 8361.

E-mail address: jmasencio@gmail.com (J.M. Asencio).

the shift from encephalic trauma to cerebro-vascular accidents as the main cause of brain death. Several strategies have attempted to increase the number of donor grafts. First, the acceptance criteria for grafts were extended by increasing the threshold-age for donors and by accepting grafts with a larger proportion of steatosis or from multi-pathological donors [5,6]. Second, the so-called donors in asystole (controlled and non-controlled) were included as a new source of grafts [7,8]. Finally, surgical advances such as the living donor liver transplantation and the graft bipartition technique have also ameliorated the shortage of donors [4,9,10]. The utilization of these novel technical refinements is, however, severely limited by the development of the “small-for-size” syndrome, which frequently leads to the demise of the patient unless he urgently undergoes a new liver transplantation [11–16].

Research on the factors responsible for the “small-for-size” syndrome has helped to moderately reduce its incidence [1,17–23]. As reflected in the term itself, the relationship between the weight of the graft and the weight of the recipient (GWRW) correlates with the development of the “small-for-size” syndrome. Indeed, GWRW ratios lower than 0.8 are associated with a probability of 90-day survival lower than 54% [17]. In order to select the most suitable recipients, several radiological techniques for measuring the volume of the graft have been developed [24]. The use of the donor's right liver lobe in adult living donor liver transplantation was also favored in order to increase the volume of the graft, despite the higher risks for the donor associated with this technique [16]. Various venoplasty techniques were also established for reducing the congestion of the graft, recognizing the pathogenetic role of an altered venous drainage [25–32].

“Post-hepatectomy liver failure” in extended hepatectomy

Technical advances in hepatic surgery have developed in parallel with those in liver transplantation. New chemotherapeutic regimens [33,34] and surgical techniques [35–37] have extended survival and even achieved the healing of disease in patients with metastatic liver tumors considered unresectable. The development of extended hepatic surgery [38,39], two-stage hepatectomy [40–42], and re-resections have led to a new scenario where the main limiting factor for indicating the hepatic surgery is the volume of the remnant liver rather than the number or the bilobar nature of the lesions [41,43,44]. The syndrome of “post-hepatectomy liver failure” was described in the setting of this change of onco-surgical strategies, generally manifesting as development of refractory ascites, coagulopathy, encephalopathy and death from sepsis [45]. It was soon established that the probability of developing this syndrome was increased in patients with a remnant liver parenchyma below 25% of the total, below 30% in the case of steatotic livers and below 40% in the case of livers with cirrhosis or exposed to numerous chemotherapeutic cycles [45–47].

In order to prevent “post-hepatectomy liver failure”, several computer programs have been developed that are capable of simulating the surgery to be performed in order to estimate the volume of the liver remnant after the resection [48,49]. Portal embolization and surgical ligation were also proposed as potential strategies for increasing the volume of the remnant liver prior to the hepatectomy. These techniques, however, require considerable time in order to achieve the hypertrophy of the parenchyma, which significantly increases the period of time during which the patient is not receiving chemotherapy. Furthermore, these maneuvers are associated with stimulation of neoplastic cell growth in the non-embolized lobes, therefore requiring surgical treatment or physical destruction of such lesions prior to the embolization [50–52]. Another new strategy aiming for a faster increase of residual liver volume consists of performing the ligation of the portal vein and the hepatic transection in the same surgical act, preserving arterial

vascularization. Initially performed in the same operation, the sectioning of biliary drainage has now been abandoned due to the risk of biliary fistula and cholangitis. The extended hepatic resection is then completed in a second early operation (after 7 days) in a simplified way [53–55]. Although none of the studies published with this technique provide measurements of portal pressure or portal blood flow, the clinical data suggest that the acceleration of the hypertrophy of the residual parenchyma due to the reduction of intra-hepatic communicants may be the operative mechanism of protection. A second and not mutually exclusive explanation would be the “regenerating liver” hypothesis proposed by Nagano et al. [56]. According to this hypothesis, the entrance of quiescent hepatocytes into the cell cycle stimulated by the portal vein ligation represents the critical factor that makes the liver capable to subsequently endure larger resections by means of accelerating liver regeneration, therefore shifting the focus from the volume of liver remnant to the replicative state of hepatocytes. In other words, a replicative state of hepatocytes at the time of hepatic resection would facilitate the regeneration of the residual parenchyma and would prevent the appearance of “post-hepatectomy liver failure”, even if the residual hepatic volume were not within the margins currently accepted as safe. The role of the replicative state of hepatocytes, however, remains controversial, as experimental work suggests that an excessive regeneration stimulus in a hyperextended hepatectomy may trigger liver dysfunction [57].

A unifying hypothesis: from size to flow in the “small-for-size” syndrome

The similarities between the “small-for-size” syndrome and “post-hepatectomy liver failure” are obvious, and reflected in recent articles where the term “small-for-size” syndrome is used to refer to both conditions [58,59]. Even though the “size” of the liver graft or remnant is the common theme among these conditions, histopathological findings in patients who receive a small graft as well as in patients undergoing hepatic resections comprising more than 70% of the parenchyma consistently point to an increased blood flow through the portal system as a primary determinant of the hepatic damage [58]. In the case of liver transplantation, the ischemia-reperfusion liver injury represents an additional pathogenetic factor. A review of the literature together with our own clinical and experimental experience led us to hypothesize that the development of both conditions is not strictly determined by the “size” of the liver graft or remnant, but it is instead determined by the hemodynamic parameters of the hepatic circulation and, specifically, by a portal blood flow that is excessive for the volume of the liver parenchyma leading to over-pressure, sinusoidal endothelial denudation and hemorrhage.

Several pieces of information from clinical and experimental studies emphasize the relevance of hepatic hemodynamic parameters on the development of the “small-for-size” syndrome and “post-hepatectomy liver failure”, providing the rationale for our hypothesis. Perisinusoidal and periportal hemorrhage occurs in the first minutes after an extended hepatic resection as well as after the reperfusion of a small graft, while arterial vasoconstriction and ischemic cholangitis are observed at later stages [60]. Experimental and clinical studies consistently show that an increased portal blood flow relative to the weight of the liver results in an inverse relationship between portal and arterial blood flows that is known as the arterio-portal buffer [61,62]: When the portal blood flow increases, the adenosine concentration in the space of Mall decreases leading to arterial vasoconstriction and decrease of arterial blood flow, which is responsible for the late damage [63].

Studies performed in patients undergoing liver transplantation in whom the portal and hepatic arterial blood flows were mea-

sured intra-operatively have provided further insights into the pathophysiology of the “small-for-size” syndrome [58,64,65]. A portal blood flow of 300 ml/min/100 g was established by Jiang et al. as the threshold above which the incidence of the “small-for-size” syndrome increases significantly [65]. In living donor liver transplantations involving grafts with GWRW below 0.8, Troisi et al. showed that the construction of a portal-systemic shunt whenever the portal blood flow exceeded 250 ml/min/100 g was able to prevent the histological alterations characteristic of the “small-for-size” syndrome and to improve the overall patient and graft survival [64,66]. A beneficial clinical experience with the performance of mesocaval shunts for using small grafts in liver transplants has also been reported by Boillot et al. [67]. Recent experimental studies performed in pigs by Fondevila et al. indicate that the increased portal blood flow represents both an early stimulus for hepatic regeneration and a pathogenetic factor of the sinusoidal damage [63], which led them to propose the creation of a portocaval anastomosis for preventing increases of the portal blood flow over double of its baseline value as a preventive strategy against the “small-for-size” syndrome [68]. Importantly, numerous interventions that modulate the portal blood flow have been shown to prevent the development of the “small-for-size” syndrome in experimental models, such as the performance of a portocaval anastomosis [66,69], the ligation of the splenic artery [70–72], banding of the portal vein [73], or the infusion of adenosine [74], somatostatin [75], pentoxifylline [76] or endothelin-1 [77].

In addition to blood flow, several studies indicate that portal pressure is also a good parameter for predicting the failure of the graft. For example, patients with a portal pressure higher than 20 mm Hg show a decrease from 85% to 38% in their 6-month survival [67]. Yagi et al. also showed that a portal pressure above 20 mm Hg was associated with the development of ascites, coagulopathy and hyperbilirubinemia as well as with an early hypertrophy of the graft, higher values of hepatocyte growth factor (HGF) and diminished levels of vascular epithelial growth factor (VEGF), suggesting that an increased portal pressure also influences liver regeneration [78]. Recently, Kaido et al. reported their experience with small grafts (GWRW of 0.6) in combination with portal pressure control (targeting final portal pressures below 15 mm Hg), showing that the survival of recipients of small grafts and standard-size grafts was similar and that the portal pressure control strategy resulted in a decreased rate of complications in the donors [79].

As in liver transplantation, studies involving extended hepatic resections also indicate that the increased portal blood flow withstood by the residual parenchyma is a critical factor determining the development of “post-hepatectomy liver failure” [47,63,74,80]. The performance of a portocaval anastomosis in a patient with liver cirrhosis undergoing a major hepatectomy effectively prevented the syndrome, probably by reducing shear-stress and damage to the sinusoids [81]. Experiments from our group involving an 85% resection of the liver parenchyma in pigs have revealed an association of the portal hyper-perfusion during surgery with the sinusoidal damage as soon as 5 min after the resection as well as with the development of micro-vesicular steatosis, periportal hemorrhage and denudation of arterial endothelial cells 24 h later (unpublished observations), suggesting that the peri-operative modulation of the portal blood flow could be an effective maneuver to prevent such alterations.

Consequences of hypothesis

Based on the studies discussed above, we propose that the syndrome that develops after the transplantation of small grafts and that which appears after extended hepatic resections are mainly

caused by an increased portal blood flow relative to the liver parenchyma. Alterations in hepatic hemodynamic parameters would explain the development of liver failure in patients with thresholds of liver parenchyma considered to be “safe” as well as the absence of liver failure in some patients with thresholds of liver parenchyma considered to be “unsafe”. For example, the excessive portal blood flow in patients with cirrhosis of the liver, hyperdynamic circulation and splanchnic vasodilatation may result in a “small-for-size” syndrome despite a graft volume supposedly appropriated for the receptor’s weight. In patients without cirrhosis undergoing hepatic resections, the long-term chemotherapy, hepatic steatosis or fibrosis may decrease the tolerance of the remnant livers to the increased portal blood flow leading to overpressure and to the “small-for-size” syndrome [1]. Supporting our view, most clinical and experimental studies focus the prevention of the “small-for-size” syndrome on the modulation of portal pressure and flow, leaving the size of the graft relegated to a second plane [79]. A value of 250 ml/min/100 g of portal blood flow has shown to predict the development of the “small-for-size” syndrome [64,66]. Even though the intra-operative measurement of portal blood flow is relatively simple, estimating the residual liver weight in hepatic surgeries is difficult and imprecise, and hence the relation portal blood flow/liver weight as intra-operative predictor may be inaccurate. In contrast, the intra-operative measurement of portal pressure has shown to be a reliable predictor of the development of the failure of the graft, with values above a threshold of 15 mm Hg being considered unsafe [22,44,47,78,82]. Using portal blood flow as an isolated value may be further deceptive in some situations such as in patients with selective ligation or embolization of portal vein branches, in whom there is an increase of portal blood flow in the non-embolized parenchyma without the appearance of the syndrome. In this situation, the absence of histological damage despite an increased blood flow through the portal system may be explained by the requirement of an increase of portal pressure for the injuries to develop.

We consider that the term “small-for-flow” syndrome may appropriately integrate the pathophysiological, histological and clinical realities of the “small-for-size” syndrome and the “post-hepatectomy liver failure”, reflecting the essential pathogenetic role that the increased portal blood flow has in both conditions and highlighting the relevance of measuring portal blood flow

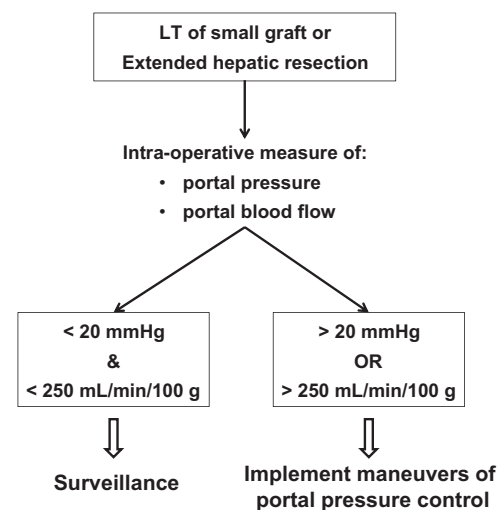


Fig. 1. Schematic diagram showing the proposed management algorithm for preventing the “small-for-size” syndrome and “post-hepatectomy liver failure”. The current limiting cut-offs of <0.8 for the graft weight/recipient weight ratio in liver transplantation and <30% for the liver remnant in extended hepatic surgery should be re-explored with this new strategy. LT: liver transplantation.

and portal pressure as a potential intra-operative guide (see Fig. 1). Shifting from “size” to “flow” has a relevant impact on clinical management, providing an objective intra-operative piece of information capable of predicting the appearance of histological damage and of determining the need of modulating the portal blood flow with the different maneuvers available [22,79,83], including the selection of the anaesthetic agent [84–86]. Although it is not a part of current management protocols, the intra-operative determination of portal pressure and blood flow would be an essential tool in our therapeutic algorithm to guide us in decision making in order to prevent sinusoidal damage [72,79]. In liver remnants or grafts at risk of being exposed to an increased portal blood flow, we could modulate the flow pharmacologically before the surgery or perioperatively. Several surgical measures such as the ligation of the splenic artery and the lateral porto-caval shunt may be used for the purpose of modulating portal blood flow and pressure. Pharmacological measures such as perioperative perfusion of somatostatin or adenosine are another alternative, although the role that they may play is not well established. Clinical trials should be performed in order to demonstrate the efficacy of these drugs, as their application would provide us with a reproducible, easy to use tool in a perioperative way, which does not require a second operation in order to revert it. In conclusion, we believe that shifting the focus from “size” to “flow” may represent a major step for optimizing the use of donor livers, for expanding the indications of hepatic surgery, and for increasing the safety of these procedures.

Conflict of interest statement

None.

Support

This work was funded by a grant from Sociedad Española de Trasplante Hepático SETH-2012 (JMA), and by grants from FIS-Instituto de Salud Carlos III PI12/01580 and Ministerio de Ciencia e Innovación of Spain RYC/2010-05838 (JV).

References

- [1] Ikegami T, Shimada M, Imura S, Arakawa Y, Nii A, Morine Y, et al. Current concept of small-for-size grafts in living donor liver transplantation. *Surg Today* 2008;38:971–82.
- [2] Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963;117:659–76.
- [3] Abouljoud M, Yoshida A, Dagher F, Moonka D, Brown K. Living donor and split-liver transplantation: an overview. *Transplant Proc* 2003;35:2772–4.
- [4] Yan JQ, Becker T, Peng CH, Li HW, Klempnauer J. Split liver transplantation: a reliable approach to expand donor pool. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005;4:339–44.
- [5] Durand F, Renz JF, Alkofer B, Burra P, Clavien PA, Porte RJ, et al. Report of the Paris consensus meeting on expanded criteria donors in liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:1694–707.
- [6] Briceno J, Marchal T, Padillo J, Solorzano G, Pera C. Influence of marginal donors on liver preservation injury. *Transplantation* 2002;74:522–6.
- [7] Monbaliu D, Crabbe T, Roskams T, Fevery J, Verwaest C, Pirenne J. Livers from non-heart-beating donors tolerate short periods of warm ischemia. *Transplantation* 2005;79:1226–30.
- [8] Abt PL, Desai NM, Crawford MD, Forman LM, Markmann JW, Olthoff KM, et al. Survival following liver transplantation from non-heart-beating donors. *Ann Surg* 2004;239:87–92.
- [9] Fujita S, Kim ID, Uryuhara K, Asonuma K, Egawa H, Kiuchi T, et al. Hepatic grafts from live donors: donor morbidity for 470 cases of live donation. *Transpl Int* 2000;13:333–9.
- [10] Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Egawa H. Right lobe graft in living donor liver transplantation. *Transplantation* 2000;69:258–64.
- [11] Pan GD, Yan LN. Problems in adult living donor liver transplantation using the right hepatic lobe. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006;5:345–9.
- [12] Akabayashi A, Slingsby BT, Fujita M. The first donor death after living-related liver transplantation in Japan. *Transplantation* 2004;77:634.
- [13] Tanaka K, Ogura Y. “Small-for-size graft” and “small-for-size syndrome” in living donor liver transplantation. *Yonsei Med J* 2004;45:1089–94.
- [14] Kiuchi T, Tanaka K, Ito T, Oike F, Ogura Y, Fujimoto Y, et al. Small-for-size graft in living donor liver transplantation: how far should we go? *Liver Transpl* 2003;9:S29–35.
- [15] Strong RW, Lynch SV, Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Balderson GA. Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med* 1990;322:1505–7.
- [16] Hashikura Y, Makuuchi M, Kawasaki S, Matsunami H, Ikegami T, Nakazawa Y, et al. Successful living-related partial liver transplantation to an adult patient. *Lancet* 1994;343:1233–4.
- [17] Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, et al. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation* 1999;67:321–7.
- [18] Rinella ME, Alonso E, Rao S, Whittington P, Fryer J, Abecassis M, et al. Body mass index as a predictor of hepatic steatosis in living liver donors. *Liver Transpl* 2001;7:409–14.
- [19] Scatton O, Belghiti J, Dondero F, Goere D, Sommacale D, Plasse M, et al. Harvesting the middle hepatic vein with a right hepatectomy does not increase the risk for the donor. *Liver Transpl* 2004;10:71–6.
- [20] Di Domenico S, Andorno E, Varotti G, Valente U. Hepatic flow optimization in full right split liver transplantation. *World J Gastrointest Surg* 2011;3:110–2.
- [21] Moon JI, Kwon CH, Joh JW, Jung GO, Choi GS, Park JB, et al. Safety of small-for-size grafts in adult-to-adult living donor liver transplantation using the right lobe. *Liver Transpl* 2010;16:864–9.
- [22] Selzner M, Kashfi A, Catral MS, Selzner N, Greig PD, Lilly L, et al. A graft to body weight ratio less than 0.8 does not exclude adult-to-adult right-lobe living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:1776–82.
- [23] Sato Y, Ichida T, Yamamoto S, Hirano K, Kobayashi T, Oya H, et al. Shear stress theory and small-for-size graft in adult living related liver transplantation. *Transplant Proc* 2003;35:78.
- [24] Higashiyama H, Yamaguchi T, Mori K, Nakano Y, Yokoyama T, Takeuchi T, et al. Graft size assessment by preoperative computed tomography in living related partial liver transplantation. *Br J Surg* 1993;80:489–92.
- [25] Emond JC, Heffron TG, Whittington PF, Broelsch CE. Reconstruction of the hepatic vein in reduced size hepatic transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:11–7.
- [26] Egawa H, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Kiuchi T, Okajima H, et al. Hepatic vein reconstruction in 152 living-related donor liver transplantation patients. *Surgery* 1997;121:250–7.
- [27] Kubota K, Makuuchi M, Takayama T, Harihara Y, Watanabe M, Sano K, et al. Successful hepatic vein reconstruction in 42 consecutive living related liver transplantations. *Surgery* 2000;128:48–53.
- [28] Suehiro T, Shimada M, Kishikawa K, Shimura T, Soejima Y, Yoshizumi T, et al. Impact of graft hepatic vein inferior vena cava reconstruction with graft venoplasty and inferior vena cava cavoplasty in living donor adult liver transplantation using a left lobe graft. *Transplantation* 2005;80:964–8.
- [29] Hashimoto T, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Motomura N, Takamoto S, et al. One orifice vein reconstruction in left liver plus caudate lobe grafts. *Transplantation* 2007;83:225–7.
- [30] Lee SG. Techniques of reconstruction of hepatic veins in living-donor liver transplantation, especially for right hepatic vein and major short hepatic veins of right-lobe graft. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:131–8.
- [31] Lee S, Park K, Hwang S, Kim K, Ahn C, Moon D, et al. Anterior segment congestion of a right liver lobe graft in living-donor liver transplantation and strategy to prevent congestion. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003;10:16–25.
- [32] de Villa VH, Chen CL, Chen YS, Wang CC, Wang SH, Chiang YC, et al. Outflow tract reconstruction in living donor liver transplantation. *Transplantation* 2000;70:1604–8.
- [33] Mentha G, Majno P, Terraz S, Rubbia-Brandt L, Gervaz P, Andres A, et al. Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(Suppl. 2):S76–83.
- [34] Robinson S, Manas DM, Pedley I, Mann D, White SA. Systemic chemotherapy and its implications for resection of colorectal liver metastasis. *Surg Oncol* 2011;20:57–72.
- [35] Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240:644–57. discussion 657–648.
- [36] Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006;24:4976–82.
- [37] Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309–18. discussion 318–321.
- [38] Ein SH, Shandling B, Williams WG, Trusler G. Major hepatic tumor resection using profound hypothermia and circulation arrest. *J Pediatr Surg* 1981;16:339–42.
- [39] Azoulay D, Eshkenazy R, Andreani P, Castaing D, Adam R, Ichai P, et al. *In situ* hypothermic perfusion of the liver versus standard total vascular exclusion for complex liver resection. *Ann Surg* 2005;241:277–85.
- [40] Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000;232:777–85.

- [41] Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber JC, Bachellier P. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;240:1037–49. discussion 1049–1051.
- [42] Homayounfar K, Liersch T, Schuetze G, Niessner M, Goralczyk A, Meller J, et al. Two-stage hepatectomy (R0) with portal vein ligation – towards curing patients with extended bilobular colorectal liver metastases. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:409–18.
- [43] Gruttadauria S, Vasta F, Minervini MI, Piazza T, Arcadipane A, Marcos A, et al. Significance of the effective remnant liver volume in major hepatectomies. *Am Surg* 2005;71:235–40.
- [44] Truant S, Oberlin O, Sergeant G, Lebuffe G, Gambiez L, Ernst O, et al. Remnant liver volume to body weight ratio > or = 0.5%: a new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver. *J Am Coll Surg* 2007;204:22–33.
- [45] Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 2011;149:713–24.
- [46] Hammond JS, Guha IN, Beckingham JJ, Lobo DN. Prediction, prevention and management of postresection liver failure. *Br J Surg* 2011;98:1188–200.
- [47] Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Iacono C. How much remnant is enough in liver resection? *Dig Surg* 2012;29:6–17.
- [48] Dello SA, van Dam RM, Slangen JJ, van de Poll MC, Bemelmans MH, Greve JW, et al. Liver volumetry plug and play: do it yourself with ImageJ. *World J Surg* 2007;31:2215–21.
- [49] Lu Y, Wu Z, Liu C, Wang HH. Hepatic volumetry with Photoshop in personal computer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004;3:82–5.
- [50] Capussotti L, Muratore A, Baracchi F, Lelong B, Ferrero A, Regge D, et al. Portal vein ligation as an efficient method of increasing the future liver remnant volume in the surgical treatment of colorectal metastases. *Arch Surg* 2008;143:978–82. discussion 982.
- [51] Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol* 2005;23:8490–9.
- [52] Ijichi M, Makuchi M, Imamura H, Takayama T. Portal embolization relieves persistent jaundice after complete biliary drainage. *Surgery* 2001;130:116–8.
- [53] Iida H, Yasui C, Aihara T, Ikuta S, Yoshie H, Yamanaka N. Simultaneous bile duct and portal venous branch ligation in two-stage hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2011;17:3554–9.
- [54] Alvarez FA, Iniesta J, Lastiri J, Ulla M, Bonadeo Lassalle F, de Santibanes E. New method of hepatic regeneration. *Cir Esp* 2011;89:645–9.
- [55] Robles Campos R, Paricio PP, Conesa AL, Hernandez CM, Perez RG, Quinonero MF. A new surgical strategy for multiple bilobular liver metastases: right portal occlusion and tourniquet in the parenchyma section line. *Cir Esp* 2012;90:191–6.
- [56] Nagano Y, Nagahori K, Kamiyama M, Fujii Y, Kubota T, Endo I, et al. Improved functional reserve of hypertrophied contra lateral liver after portal vein ligation in rats. *J Hepatol* 2002;37:72–7.
- [57] Ninomiya M, Shirabe K, Terashi T, Ijichi H, Yonemura Y, Harada N, et al. Deceleration of regenerative response improves the outcome of rat with massive hepatectomy. *Am J Transplant* 2010;10:1580–7.
- [58] Demetris AJ, Kelly DM, Eghtesad B, Fontes P, Wallis Marsh J, Tom K, et al. Pathophysiologic observations and histopathologic recognition of the portal hyperperfusion or small-for-size syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006;30:986–93.
- [59] Tucker ON, Heaton N. The “small for size” liver syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:150–5.
- [60] Kelly DM, Demetris AJ, Fung JJ, Marcos A, Zhu Y, Subbotin V, et al. Porcine partial liver transplantation: a novel model of the “small-for-size” liver graft. *Liver Transpl* 2004;10:253–63.
- [61] Lauth WW. The 1995 Ciba-Geigy Award Lecture. Intrinsic regulation of hepatic blood flow. *Can J Physiol Pharmacol* 1996;74:223–33.
- [62] Eipel C, Abshagen K, Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited. *World J Gastroenterol* 2010;16:6046–57.
- [63] Fondevila C, Hessheimer AJ, Taura P, Sanchez O, Calatayud D, de Riva N, et al. Portal hyperperfusion: mechanism of injury and stimulus for regeneration in porcine small-for-size transplantation. *Liver Transpl* 2010;16:364–74.
- [64] Troisi R, de Hemptinne B. Clinical relevance of adapting portal vein flow in living donor liver transplantation in adult patients. *Liver Transpl* 2003;9:S36–41.
- [65] Jiang SM, Zhou GW, Zhang R, Peng CH, Yan JQ, Wan L, et al. Role of splanchnic hemodynamics in liver regeneration after living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:1043–9.
- [66] Troisi R, Ricciardi S, Smeets P, Petrovic M, Van Maele G, Colle I, et al. Effects of hemi-portocaval shunts for inflow modulation on the outcome of small-for-size grafts in living donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:1397–404.
- [67] Boillot O, Delafosse B, Mechet I, Boucaud C, Pouyet M. Small-for-size partial liver graft in an adult recipient; a new transplant technique. *Lancet* 2002;359:406–7.
- [68] Hessheimer AJ, Fondevila C, Taura P, Munoz J, Sanchez O, Fuster J, et al. Decompression of the portal bed and twice-baseline portal inflow are necessary for the functional recovery of a “small-for-size” graft. *Ann Surg* 2011;253:1201–10.
- [69] Takada Y, Ueda M, Ishikawa Y, Fujimoto Y, Miyauchi H, Ogura Y, et al. End-to-side portocaval shunting for a small-for-size graft in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10:807–10.
- [70] Hashizume M, Tomikawa M, Akahoshi T, Tanoue K, Gotoh N, Konishi K, et al. Laparoscopic splenectomy for portal hypertension. *Hepatogastroenterology* 2002;49:847–52.
- [71] Shimada M, Ijichi H, Yonemura Y, Harada N, Shiotani S, Ninomiya M, et al. The impact of splenectomy or splenic artery ligation on the outcome of a living donor adult liver transplantation using a left lobe graft. *Hepatogastroenterology* 2004;51:625–9.
- [72] Sato Y, Yamamoto S, Oya H, Nakatsuka H, Tsukahara A, Kobayashi T, et al. Splenectomy for reduction of excessive portal hypertension after adult living-related donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2002;49:1652–5.
- [73] Reyat J, Uemoto S. Percutaneously adjustable portal vein banding device could prevent post-operative liver failure – artificial control of portal venous flow is the key to a new therapeutic world. *Med Hypotheses* 2009;73:640–50.
- [74] Kelly DM, Zhu X, Shiba H, Irefin S, Trenti L, Cocieru A, et al. Adenosine restores the hepatic artery buffer response and improves survival in a porcine model of small-for-size syndrome. *Liver Transpl* 2009;15:1448–57.
- [75] Matrella E, Valatas V, Notas G, Roumpaki H, Xidakis C, Hadzidakis A, et al. Bolus somatostatin but not octreotide reduces hepatic sinusoidal pressure by a NO-independent mechanism in chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:857–64.
- [76] Tian Y, Jochum W, Georgiev P, Moritz W, Graf R, Clavien PA. Kupffer cell-dependent TNF- α signaling mediates injury in the arterialized small-for-size liver transplantation in the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:4598–603.
- [77] Kawachi S, Shimazu M, Wakabayashi G, Tanabe M, Shirasugi N, Kumamoto Y, et al. Efficacy of intraportal infusion of prostaglandin E1 to improve the hepatic blood flow and graft viability in porcine liver transplantation. *Transplantation* 1997;64:205–9.
- [78] Yagi S, Iida T, Hori T, Taniguchi K, Yamamoto C, Yamagiwa K, et al. Optimal portal venous circulation for liver graft function after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2006;81:373–8.
- [79] Kaido T, Mori A, Ogura Y, Hata K, Yoshizawa A, Iida T, et al. Lower limit of the graft-to-recipient weight ratio can be safely reduced to 0.6% in adult-to-adult living donor liver transplantation in combination with portal pressure control. *Transplant Proc* 2011;43:2391–3.
- [80] Farantos C, Arkadopoulos N, Theodoraki K, Kostopanagiotou G, Katis K, Tzavara K, et al. Effect of the portocaval shunt on reperfusion injury after 65% hepatectomy in pigs. *Eur Surg Res* 2008;40:347–53.
- [81] Polacco M, Vitale A, Valmasoni M, D’Amico F, Gringeri E, Brolese A, et al. Liver resection associated with mini porto-caval shunt as salvage treatment in patients with progression of hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a case report. *Transplant Proc* 2010;42:1378–80.
- [82] Ito T, Kiuchi T, Yamamoto H, Oike F, Ogura Y, Fujimoto Y, et al. Changes in portal venous pressure in the early phase after living donor liver transplantation: pathogenesis and clinical implications. *Transplantation* 2003;75:1313–7.
- [83] Lei JY, Yan LN, Li B, Wen TF, Wang WT, Xu MQ, et al. Graft size alone should not affect donors selection and be used to predict the prognosis of recipients after living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2012;59:224–7.
- [84] Tao KM, Yang LQ, Liu YT, Tao Y, Song JC, Wu FX, et al. Volatile anesthetics might be more beneficial than propofol for postoperative liver function in cirrhotic patients receiving hepatectomy. *Med Hypotheses* 2010;75:555–7.
- [85] Vasileiou I, Xanthos T, Koudouna E, Perrea D, Klonaris C, Katsargyris A, et al. Propofol: a review of its non-anesthetic effects. *Eur J Pharmacol* 2009;605:1–8.
- [86] Beck-Schimmer B, Breitenstein S, Urech S, De Conno E, Wittlinger M, Puhan M, et al. A randomized controlled trial on pharmacological preconditioning in liver surgery using a volatile anesthetic. *Ann Surg* 2008;248:909–18.



Research Article

A SCITECHNOL JOURNAL

Early Changes in Small-for-Flow Syndrome: An Experimental Model

Asencio JM¹, Steiner MA¹, G Sabrido JL¹, López Baena JA¹, Ferreiroa JP¹, Morales A¹, Lozano P¹, Peligros I², Laso J³, Herrero M³, Lisbona C³, Pérez-Peña JM³ and Olmedilla L³

Abstract

Introduction: The aim of the present study is to present an experimental model of the early changes in hemodynamic and histological values after hyperextended hepatectomy. Intraoperative findings are important, because early control of damage could prevent the development of small-for-flow syndrome.

Material and Methods: Sequential liver segmentectomy was performed under general anesthesia in 11 minipigs until 80% of the parenchyma was resected. After each resection, histological samples of remnant parenchyma were taken and values recorded for portal flow, portal pressure, arterial hepatic flow, suprahepatic vein pressure, arterial pressure, and cardiac frequency.

Results: A mean of 79.8% of tissue was resected. Portal pressure and portal flow per 100 g of remnant parenchyma increased from 8.5 to 12 mmHg ($p < 0.01$) and from 120 to 379 ml/min/100 g ($p < 0.01$). Arterial flow decreased from 175 to 50 ml/min ($p < 0.001$). These changes reflect an increase in portosystemic pressure gradient with histological consequences. Biopsies taken 5 minutes after each resection show changes that progress from interstitial edema and sinusoidal dilatation to periportal hemorrhage.

Conclusions: This hyperextended hepatectomy model reproduces the changes observed in small-for-flow syndrome. The hemodynamic and histological changes observed are immediate; therefore, they should be prevented during surgery by modulating pressure and portal flow. Intraoperative measurement of pressure and portal flow should be part of the therapeutic and diagnostic algorithms of patients who undergo major hepatic resection.

Keywords

Small for size syndrome; Portal flow; Portal pressure; Hepatectomy; small-for-flow syndrome

Introduction

Small-for-size syndrome (SFSS) was first described in reduced grafts and living donor liver transplantation [1]. Jaundice, coagulation disorder, and untreatable ascites have all been associated with the discrepancy between graft weight and recipient weight. When the graft weight to recipient weight ratio (GWRW) was less than 0.8%, the incidence of SFSS increased [2,3]. Nowadays, the role of size in

the etiology of SFSS has taken second place to pressure and portal hyperperfusion. Recently published papers have shown the successful use of small grafts (GWRW $< 0.6\%$) with intraoperatively modulated portal pressure [4-10].

Portal hyperperfusion is considered the main cause of histological damage and occurs in procedures involving small grafts and hyperextended resections [11-15]. We recently reported the small-for-flow syndrome (SFFS) as a more accurate paradigm for improving treatment and safety [16].

In recent years, pathophysiological similarities between SFFS and posthepatectomy liver failure have been reported. In both syndromes, histological changes in liver parenchyma are similar [17]. Chronologically, occurrence of sinusoidal dilatation is followed by periportal hemorrhage with arterial vasospasm and development of ischemic cholangitis [18].

New chemotherapeutic agents have changed the treatment of liver metastasis. Less attention is given to the number of lesions, bilobar distribution, and size, and the inability to obtain a remnant liver parenchyma greater than 30% is considered a limiting factor of resectability [19-22].

The number of patients with resectable liver lesions has increased as a result of techniques such as two-stage hepatectomy, preoperative portal embolization, the associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) approach [23-26], and the so-called extreme liver surgery [27,28]. However, the increase in resected liver volume has occasionally exceeded the safety threshold of 30%. In addition, patients undergoing several cycles of preoperative chemotherapy have poor tolerance to hepatic resections.

Several groups have agreed to include posthepatectomy liver failure in SFSS, as they share etiology, pathophysiology, and clinical and histological findings [17,18,29,30]. The difference between hepatic mass and portal flow is responsible for the damage that triggers SFSS [8,9,11,15]. After our previous publication describing the concept of SFFS, we decided to use the term to refer both to posthepatectomy liver failure and to SFSS [16]. The main objective of this study was to reproduce the early histological and hemodynamic changes of SFFS in a porcine model of hyperextended hepatectomy.

Materials and Methods

This experimental prospective study was carried out at the Experimental Surgery Laboratory, Hospital Universitario General Gregorio Marañón, Madrid, Spain. The working group comprised surgeons and anesthesiologists from the liver transplant unit and a histopathologist with expertise in the field. The local animal experimentation research and ethics committee approved the study.

The study sample comprised 11 minipigs with an average weight of 39.15 kg (22-50 kg). Access to the abdominal cavity was by a J-shaped incision under general anesthesia (fentanyl (3 µg/kg), propofol (2-4 mg/kg), and atracurium (0.6 mg/kg)). The hemodynamic study was performed using a Swan-Ganz catheter inserted into the suprahepatic vein to measure pressure and a catheter inserted into the portal vein to calculate the portosystemic pressure gradient. A double-lumen

*Corresponding author: Dr. José Manuel Asencio Pascual, Department of General Surgery, Liver Transplant Unit, Gregorio Marañón University General Hospital, c/ O'Donnell, 6, 28009, Madrid, Spain, Tel: +34 626 948 426; E-mail: jmasencio@gmail.com

Received: May 16, 2013 Accepted: January 14, 2014 Published: January 18, 2014

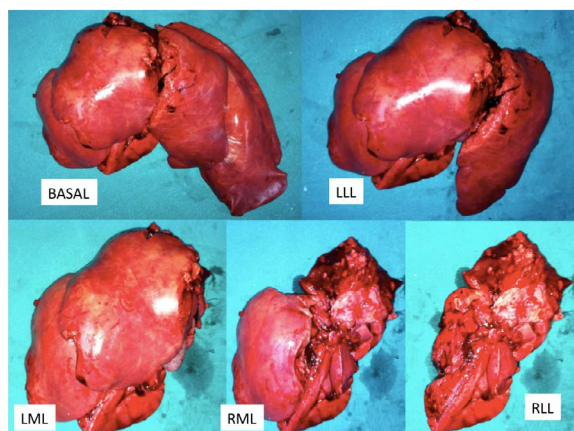


Figure 1: Remnant parenchyma after each segmentectomy.
Note: LLL: Left Lateral Lobe; LML: Left Middle Lobe; RML: Right Middle Lobe; RLL: Right Lateral Lobe.

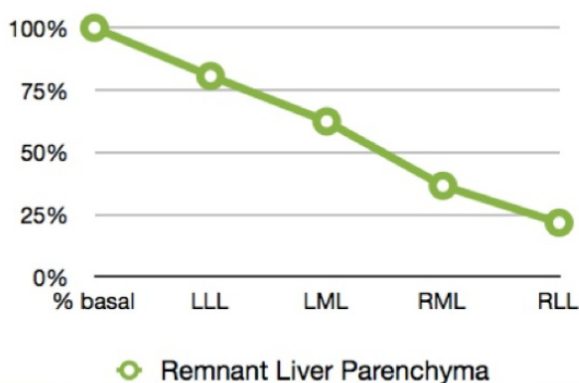


Figure 2: The figure shows the evolution of remnant weight during surgery.
Note: LLL: Left Lateral Lobe; LML: Left Middle Lobe; RML: Right Middle Lobe; RLL: Right Lateral Lobe.

catheter was inserted into the jugular vein for infusion of IV fluids and measurement of central venous pressure.

After induction of anesthesia, we recorded suprahepatic pressure (SHP), portal pressure, portal flow, arterial flow, and systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP). Blood pressure and heart rate were measured in the femoral artery using a PICCO® monitor (Pulsion Medical Systems AG, Munich, Germany); portal vein and hepatic artery flow were measured using a flowmeter (Transonic System Inc. Flow Meter T106, Ithaca, New York, USA). Sequential hepatic segmentectomy was then performed from left to right until 80% of the parenchyma had been resected (Figure 1).

Total hepatic flow (THF) was calculated as the sum of arterial and portal flow. Arterial and portal flows corrected for weight were calculated by dividing portal or arterial flow by the remnant weight divided by 100. The percentage of total hepatic flow (arterial or portal) was calculated by dividing the arterial or portal flow by THF after each resection and multiplying by 100.

Once baseline values were obtained, the left lateral lobe, left medial lobe, right medial lobe, and right lateral lobe were resected.

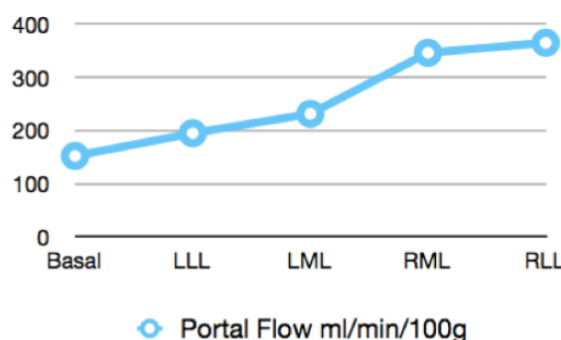


Figure 3: Portal flow/100 g of remnant parenchyma during surgery.
Note: LLL: Left Lateral Lobe; LML: Left Middle Lobe; RML: Right Middle Lobe; RLL: Right Lateral Lobe.

Five minutes after each resection, hemodynamic data were recorded and biopsy specimens of remnant parenchyma collected. Resected segments were weighed. Once the last resection was completed and hemodynamic data recorded, we sacrificed the animal and removed and weighed the remnant liver. The histopathology study was performed using Masson trichromic and hematoxylin-eosin staining.

Data were analyzed using SPSS version 20.0 for Mac. The study variables were compared using the Kolmogorov-Smirnov test. Hemodynamic data obtained at the beginning and end of surgery were used to calculate the means, which were compared using the *t* test for paired data.

Results

Three of the 11 study animals died during the procedure (2 from bleeding and 1 from gaseous embolism). The percentage of remnant parenchyma after each resection was as follows: left lateral lobe, 79.2%; left medial lobe, 60.93%; right medial lobe, 35.8%; and right lateral lobe, 20.20% (Figure 2).

There was an inverse relationship between SBP and heart rate. During the surgical procedure, we observed a nonsignificant decrease in SBP. Baseline values decreased gradually from 116.50 ± 18.88 mmHg to 98.13 ± 13.25 mmHg at the end of surgery ($p=0.071$). Heart rate increased as the procedure progressed from 100.66 ± 20.27 bpm at baseline to 120.00 ± 17.63 bpm after the last segmentectomy ($p=0.001$).

When we analyzed the impact of these hemodynamic changes on central venous pressure, we found no significant variations during surgery, with values ranging from 6.88 ± 3.44 mmHg at baseline to 5.33 ± 3.80 mmHg at the end of the procedure ($p=0.033$). Hemodynamic results are presented as means and standard deviation in Table 1.

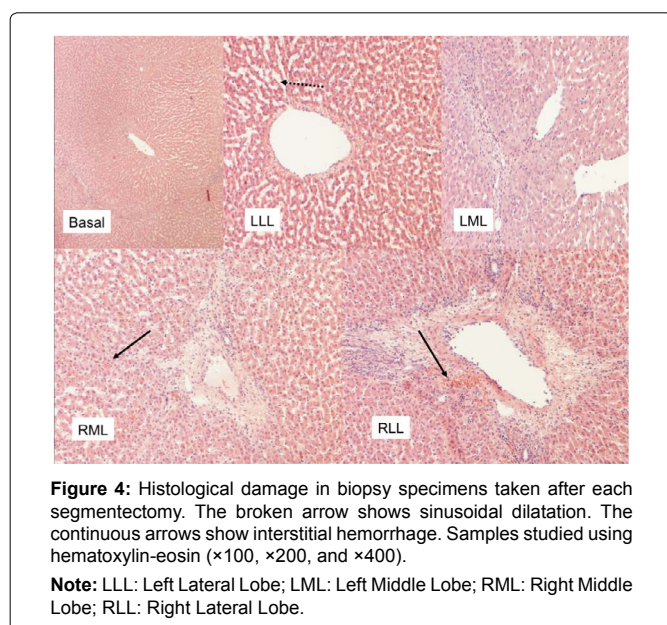
The hepatic hemodynamic study demonstrated increased portal pressure associated with decreased portal flow. Portal pressure at the beginning of surgery was 8.50 mmHg, which increased to 12 mmHg at the end of the procedure ($p=0.01$). Similarly, portal flow decreased from 951.25 ± 397.40 ml/min at baseline to 626.25 ± 435.65 ml/min at the end of surgery ($p=0.039$).

However, when we compared the relationship between portal flow and remnant liver parenchyma, we observed that, as hepatic resection progressed, portal flow increased 316% in relation to the weight of the

Table 1: Comparison of hemodynamic data at baseline and after resection (paired *t* test).

	Baseline	End of Resection	p
Remnant liver weight (g)	793.81 ± 95.14	239.89 ± 169.91	<0.001
Heart rate (beats/min)	100.66 ± 20.27	120.00 ± 17.63	0.001
CVP (mmHg)	6.88 ± 3.44	5.33 ± 3.80	0.033
SBP (mm Hg)	116.50 ± 18.88	98.13 ± 13.25	0.071
DBP (mm Hg)	69.87 ± 15.44	59.25 ± 17.28	0.081
PP (mm Hg)	8.50 ± 2.00	12.00 ± 3.46	0.011
PF (ml/min)	951.25 ± 397.40	626.25 ± 435.65	0.039
PF per 100 g of weight (ml/min/100 g)	120.93 ± 54.39	379.08 ± 178.34	0.004
AF (ml/min)	175.75 ± 40.43	50.63 ± 29.50	<0.001
AF per 100 g of weight (ml/min/100 g)	22.46 ± 5.36	38.81 ± 24.71	0.082
THF (ml/min)	1127.00 ± 432.20	676.87 ± 449.70	0.010
Percentage of THF by portal flow (%)	83.07 ± 4.79	91.02 ± 5.55	0.015
Percentage of THF by arterial flow (%)	16.92 ± 4.79	8.97 ± 5.55	0.015
Portosystemic pressure gradient	1.87 ± 1.88	6.62 ± 3.58	0.001

Note: CVP: Central Venous Pressure; SBP: Systolic Blood Pressure; DBP: Diastolic Blood Pressure; PP: Portal Pressure; PF: Portal Flow; AF: Arterial Flow; THF: Total Hepatic Flow.



remaining parenchyma from 120.93 ± 54.39 ml/min/100 g to 379.08 ± 178.34 ml/min/100 g ($p=0.004$) at the end of the procedure (Figure 3). THF decreased by 40%, from 1127 ± 432.20 ml/min to 676.87 ± 449.70 ml/min ($p=0.01$).

The percentage of THF contributed by portal flow increased from $83.07 \pm 4.79\%$ to $91.02 \pm 5.55\%$ ($p=0.015$). Arterial flow decreased progressively and more abruptly after resection of the right medial lobe and right lateral lobe, although the association between the weight of remnant liver remained constant during segmentectomy, with a slight increase at the end. However, the percentage of THF provided by AF decreased from $16.92 \pm 4.79\%$ to $8.97 \pm 5.55\%$ at the end of surgery ($p=0.015$).

Portal pressure increased in proportion to the reduction in hepatic mass and in parallel with the increase in portosystemic pressure gradient. This is the consequence of the portal hyperflow caused by a sudden reduction in sinusoidal circulation. The histological changes observed in biopsies progressed from interstitial edema and sinusoidal dilatation to periportal hemorrhage. These hepatic tissue

alterations become more intense during surgery (Figure 4).

Discussion

Our animal model of hyperextended liver resection is reproducible. In addition, our findings are clinically relevant. The aim of the present study was to reproduce the early damage of SFSS [16]. Given that this is an acute model, postoperative clinical signs and biochemical alterations cannot be evaluated; however, intraoperative hemodynamic and histological changes after resection of 80% of liver parenchyma are worthy of study [30].

In clinical practice, a liver lesion is considered resectable when it is possible to preserve 25-30% of healthy liver parenchyma, 30% in cases of steatosis, and more than 40% if the patient has undergone several chemotherapy cycles [19-21,31,32]. The data for SFSS derived from our study are relevant, since modifying portal hyperperfusion could increase the number of patients whose lesions are considered resectable [4,16].

Modulation of portal pressure enables the use of smaller grafts [4,8-10] and, thus, an increase in the number of available grafts resulting from dividing the liver and implanting the parts in 2 different recipients. It also makes it possible to use the left lobe for living donor transplantation, thus decreasing the morbidity of the donor who undergoes this procedure [6,7].

Published data show the relationship between portal hyperperfusion and SFSS. A recent study with 277 patients who underwent major hepatectomy demonstrated that posthepatectomy portal pressure was an independent predictive factor of posthepatectomy liver failure and that 90-day mortality was associated with PP greater than 21 mmHg [33]. Portal flow in our study varies little until the end of the procedure, when it decreases significantly. This decrease is a consequence of increased flow resistance due to decreased sinusoidal mass.

However, in the analysis of ratio of portal flow to remnant liver weight, we observed an increase of up to 3 times the initial value. Increased portal flow, together with the reduction in available hepatic sinusoids, is what determines the hepatic microcirculation abnormalities that cause an increase in the portosystemic pressure gradient and the immediate resulting histological alterations [14,15,18,29,30].

The biopsies taken 5 minutes after each resection show that the alterations are a progressive increase in interstitial edema and sinusoidal dilatation until perisinusoidal and periportal hemorrhage are recorded. The reversibility of these injuries should be studied in models investigating survival and modulation of portal pressure and flow.

The nonsignificant decrease in SBP and increased heart rate are probably due to blood loss during segmentectomy. The progressive decrease in arterial flow and its contribution to THF has been described in several papers and could be the result of hepatic arterial buffer response. This regulating mechanism involves washing of adenosine from the space of Mall by increased portal flow, thus producing potent arterial vasoconstriction [34,35]. These changes in arterial flow may be responsible for the delayed ischemic cholangitis which is part of SFSS [18].

In-depth knowledge of the pathophysiology of SFSS is necessary when designing effective strategies to prevent its development [16]. The role of portal perioperative modulation [8,11-14] is important and should be analyzed in prolonged survival models to identify hemodynamic, histological, biochemical, and clinical alterations.

Histological alterations appear during the surgical procedure as an immediate consequence of hemodynamic changes. Therefore, SFSS should be prevented perioperatively through careful selection of anesthetic medication [36,37] and modulation of intraoperative portal flow using various techniques and drugs [11,15,16,38].

We are currently developing an animal survival model to investigate techniques for the prevention of SFSS.

Conclusions

Our experimental model of hyperextended hepatectomy reproduces the pathophysiological mechanisms of SFSS, such as increased portal flow/remnant liver weight ratio, decreased arterial flow, and specific histopathological alterations. As demonstrated in our study, these changes occur very early during surgery; therefore, the best strategy is to address SFSS perioperatively in order to avoid postoperative complications.

Given the importance of SFSS in the modulation of portal hyperperfusion and hypertension, we propose the systematic measurement of portal flow, portal pressure, and arterial flow in patients undergoing extended liver resection. Our findings could prove useful for the design of future experiments and therapies.

References

1. Tanaka K, Ogura Y (2004) "Small-for-size graft" and "small-for-size syndrome" in living donor liver transplantation. *Yonsei Med J* 45: 1089-1094.
2. Heaton N (2003) Small-for-size liver syndrome after auxiliary and split liver transplantation: donor selection. *Liver Transpl* 9: S26-28.
3. Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K, Inomata Y, Uemoto S, et al. (1999) Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation* 67: 321-327.
4. Ikegami T, Shirabe K, Soejima Y, Yoshizumi T, Uchiyama H, et al. (2013) Strategies for successful left-lobe living donor liver transplantation in 250 consecutive adult cases in a single center. *J Am Coll Surg* 216: 353-362.
5. Lei JY, Yan LN, Li B, Wen TF, Wang WT, et al. (2012) Graft size alone should not affect donors selection and be used to predict the prognosis of recipients after living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 59: 224-227.
6. Soejima Y, Shirabe K, Taketomi A, Yoshizumi T, Uchiyama H, et al. (2012) Left lobe living donor liver transplantation in adults. *Am J Transplant* 12: 1877-1885.
7. Campos BD, Botha JF (2012) Strategies to optimize donor safety with smaller grafts for adult-to-adult living donor liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 17: 230-234.
8. Ogura Y, Hori T, El Moghazy WM, Yoshizawa A, Oike F, et al. (2010) Portal pressure <15 mm Hg is a key for successful adult living donor liver transplantation utilizing smaller grafts than before. *Liver Transpl* 16: 718-728.
9. Kaido T, Mori A, Ogura Y, Hata K, Yoshizawa A, et al. (2011) Lower limit of the graft-to-recipient weight ratio can be safely reduced to 0.6% in adult-to-adult living donor liver transplantation in combination with portal pressure control. *Transplant Proc* 43: 2391-2393.
10. Selzner M, Kashfi A, Catral MS, Selzner N, Greig PD, et al. (2009) A graft to body weight ratio less than 0.8 does not exclude adult-to-adult right-lobe living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 15: 1776-1782.
11. Troisi R, de Hemptinne B (2003) Clinical relevance of adapting portal vein flow in living donor liver transplantation in adult patients. *Liver Transpl* 9: S36-41.
12. Troisi R, Ricciardi S, Smeets P, Petrovic M, Van Maele G, et al. (2005) Effects of hemi-portocaval shunts for inflow modulation on the outcome of small-for-size grafts in living donor liver transplantation. *Am J Transplant* 5: 1397-1404.
13. Boillot O, Delafosse B, Méchet I, Boucaud C, Pouyet M (2002) Small-for-size partial liver graft in an adult recipient; a new transplant technique. *Lancet* 359: 406-407.
14. Hessheimer AJ, Fondevila C, Taurá P, Muñoz J, Sánchez O, et al. (2011) Decompression of the portal bed and twice-baseline portal inflow are necessary for the functional recovery of a "small-for-size" graft. *Ann Surg* 253: 1201-1210.
15. Fondevila C, Hessheimer AJ, Taurá P, Sánchez O, Calatayud D, et al. (2010) Portal hyperperfusion: mechanism of injury and stimulus for regeneration in porcine small-for-size transplantation. *Liver Transpl* 16: 364-374.
16. Asencio JM, Vaquero J, Olmedilla L, García Sabrido JL (2013) "Small-for-flow" syndrome: shifting the "size" paradigm. *Med Hypotheses* 80: 573-577.
17. Tucker ON, Heaton N (2005) The 'small for size' liver syndrome. *Curr Opin Crit Care* 11: 150-155.
18. Demetris AJ, Kelly DM, Eghtesad B, Fontes P, Wallis Marsh J, et al. (2006) Pathophysiologic observations and histopathologic recognition of the portal hyperperfusion or small-for-size syndrome. *Am J Surg Pathol* 30: 986-993.
19. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Iacono C (2012) How much remnant is enough in liver resection? *Dig Surg* 29: 6-17.
20. Gruttadauria S, Vasta F, Minervini MI, Piazza T, Arcadipane A, et al. (2005) Significance of the effective remnant liver volume in major hepatectomies. *Am Surg* 71: 235-240.
21. Truant S, Oberlin O, Sergeant G, Lebuffe G, Gambiez L, et al. (2007) Remnant liver volume to body weight ratio > or =0.5%: A new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver. *J Am Coll Surg* 204: 22-33.
22. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH (1999) Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 230: 309-318.
23. Knoefel WT, Gabor I, Rehders A, Alexander A, Krausch M, et al. (2013) In situ liver transection with portal vein ligation for rapid growth of the future liver remnant in two-stage liver resection. *Br J Surg* 100: 388-394.
24. Iida H, Yasui C, Aihara T, Ikuta S, Yoshie H, et al. (2011) Simultaneous bile duct and portal venous branch ligation in two-stage hepatectomy. *World J Gastroenterol* 17: 3554-3559.
25. Robles Campos R, Paricio PP, Conesa AL, Hernández CM, Pérez RG, et al. (2012) Una nueva estrategia quirúrgica para metástasis hepáticas bilobares múltiples: oclusión portal derecha y torniquete en la línea de sección parenquimatosa. *Cir Esp* 90: 191-196.
26. Alvarez FA, Iniesta J, Lastiri J, Ulla M, Bonadeo Lassalle F, et al. (2011) [New method of hepatic regeneration]. *Cir Esp* 89: 645-649.
27. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber JC, et al. (2004) A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg* 240: 1037-1051.

28. Azoulay D, Eshkenazy R, Andreani P, Castaing D, Adam R, et al. (2005) In situ hypothermic perfusion of the liver versus standard total vascular exclusion for complex liver resection. *Ann Surg* 241: 277-285.
29. Kelly DM, Demetris AJ, Fung JJ, Marcos A, Zhu Y, et al. (2004) Porcine partial liver transplantation: a novel model of the "small-for-size" liver graft. *Liver Transpl* 10: 253-263.
30. Xia Q, Lu TF, Zhou ZH, Hu LX, Ying J, et al. (2008) Extended hepatectomy with segments I and VII as resection remnant: a simple model for small-for-size injuries in pigs. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 7: 601-607.
31. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M et al. (2011) Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 149:713-724.
32. Hammond JS, Guha IN, Beckingham IJ, Lobo DN (2011) Prediction, prevention and management of postresection liver failure. *Br J Surg* 98: 1188-1200.
33. Allard MA, Adam R, Bucur PO, Termos S, Cunha AS, et al. (2013) Posthepatectomy portal vein pressure predicts liver failure and mortality after major liver resection on noncirrhotic liver. *Ann Surg* 258: 822-829.
34. Lauth WW (1996) The 1995 Ciba-Geigy Award Lecture. Intrinsic regulation of hepatic blood flow. *Can J Physiol Pharmacol* 74: 223-233.
35. Eipel C, Abshagen K, Vollmar B (2010) Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited. *World J Gastroenterol* 16: 6046-6057.
36. Tao KM, Yang LQ, Liu YT, Tao Y, Song JC, et al. (2010) Volatile anesthetics might be more beneficial than propofol for postoperative liver function in cirrhotic patients receiving hepatectomy. *Med Hypotheses* 75: 555-557.
37. Vasileiou I, Xanthos T, Koudouna E, Perrea D, Klonaris C, et al. (2009) Propofol: a review of its non-anaesthetic effects. *Eur J Pharmacol* 605: 1-8.
38. Tian Y, Jochum W, Georgiev P, Moritz W, Graf R, et al. (2006) Kupffer cell-dependent TNF-alpha signaling mediates injury in the arterialized small-for-size liver transplantation in the mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 4598-4603.

Author Affiliations


Top

¹Department of General Surgery, Gregorio Marañón University General Hospital, Madrid, Spain

²Department of Histopathology, Gregorio Marañón University General Hospital, Madrid, Spain

³Department of Anesthesiology, Gregorio Marañón University General Hospital, Madrid, Spain

Submit your next manuscript and get advantages of SciTechnol submissions

- ❖ 50 Journals
- ❖ 21 Day rapid review process
- ❖ 1000 Editorial team
- ❖ 2 Million readers
- ❖ More than 5000 
- ❖ Publication immediately after acceptance
- ❖ Quality and quick editorial, review processing

Submit your next manuscript at • www.scitechnol.com/submission

How to expand the safe limits in hepatic resections?

José Manuel Asencio · José Luis García Sabrido ·
Luis Olmedilla

© 2014 Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery

Abstract The size of the remnant liver after an extended hepatectomy is currently the main limiting factor for performing curative hepatic surgery in patients with tumors and liver metastasis. The current guidelines for extended hepatectomies require that the future remnant liver volume needs to be higher than 20% of the original liver in healthy organs, of 30% in livers with steatosis or exposed to chemotherapy, and of 40% in patients with cirrhosis in order to prevent the “small-for-size” syndrome, characterized by the development of liver dysfunction with ascites, coagulopathy and cholestasis. Observations from the use of small liver grafts in liver transplantation and an increased surgical experience has improved our understanding of the mechanisms responsible for the development of liver dysfunction after extended hepatectomies. Increasing the size of the future liver remnant, the introduction of the “small-for-flow” concept with the perioperative monitoring and modulation of portal blood flow and pressure, and the exploration of the potential effects of regeneration preconditioning, are all promising strategies that could expand the indications and increase the safety of liver surgery.

Keywords Extended liver resection · Hepatectomy · Liver · Small-for-flow syndrome · Small-for-size syndrome

Introduction

Patients with extensive liver invasion by primary or secondary tumors have poor prognosis unless curative resection

can be accomplished [1]. Remarkably, the number of patients that benefit from curative hepatic resections have progressively increased as technical surgical refinements derived from Living Donor Liver Transplantation (LDLT) have been applied to patients with liver tumors [2]. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy with new chemotherapeutic agents have also contributed to achieve improved survivals [3, 4]. Therefore, the major limitation in the current oncosurgical strategies are no longer the number, size or location of the liver tumors [5–7]. Instead, the main factor limiting the candidacy of patients to extended hepatectomies is the remnant liver mass [8].

A case of a patient developing alopecia, ascites and incomplete liver regeneration after an 85–90% hepatectomy was described in 1975 by Starlz et al. [9], but the capacity of the liver to regenerate after extended hepatectomies had been previously demonstrated in clinical and experimental studies [10]. The progressive development of LDLT impelled the recognition of the “small-for-size” syndrome (SFSS) as a distinct clinical entity caused by a reduced mass of liver parenchyma that is insufficient to maintain proper liver function [11]. The SFSS is clinically characterized by the development of cholestasis, coagulopathy and ascites, usually complicated by portal hypertension, sepsis and gastrointestinal bleeding [12]. Many studies used the term “post-hepatectomy liver failure” to refer to the SFSS occurring in patients undergoing hepatic resections [13, 14], but the current trend is to include the “post-hepatectomy liver failure” as a type of SFSS [11, 12].

Predicting the risk of developing the SFSS is important in the evaluation of potential surgical strategies. Two major factors that have been identified to determine the development of the SFSS are the future remnant liver volume (FRLV) and some characteristics of the patients such as the Child–Pugh status, steatosis, diabetes mellitus, model for end stage liver disease (MELD) score and cholestasis [8]. The estimation of the FRLV may be accomplished by preoperative volumetry using computed tomography (CT) scanning and specific software. The thresholds of FRLV that

J. M. Asencio (✉) · J. L. García Sabrido
General Surgery III Department and Liver Transplant Unit, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, c/ Doctor Esquerdo 46,
Madrid 28007, Spain
e-mail: jmasencio@gmail.com

L. Olmedilla
Department of Anesthesiology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

are usually considered to be safe are above 20% in healthy livers, above 30% when hepatocyte steatosis or history of chemotherapy cycles is present, and above 40% when the patients have cirrhosis [8]. A number of strategies such as portal vein embolization (PVE), two-stage hepatectomy and others (described later in the text), may be used in eligible patients to increase the FRLV pre-operatively in order to prevent the development of the SFSS [8, 12, 15]. Liver function tests such as the Indocyanine Green (ICG) clearance are also used to assess the risk of the SFSS, with an ICG retention rate at 15 min below 20% being considered safe in normal patients [12]. In patients who have portal hypertension, a specific algorithm developed by Makuuchi et al. that includes the bilirubin, ICG clearance and the presence of ascites should be used [16]. When a major resection is planned in this type of patient, a normal ICG-R15 value is required. Based on all these observations, helpful limits for a safe liver resection have been developed that, when surpassed, are associated with a high risk of developing the SFSS [8, 11, 13, 14]. These limits, however, are not clear-cut, and some patients still develop the SFSS despite keeping within the safe “size limits”.

Should we change from “small-for-size” to “small-for-flow” syndrome?

A potential explanation for the SFSS developing in patients within the safe “size limits” could be an excessive increase of portal pressure and/or portal blood flow. Indeed, perisinusoidal and periportal hemorrhage are consistently observed in liver biopsies early after extended hepatic resections, while arterial vasoconstriction and ischemic cholangitis are observed at later stages [17]. Portal blood flow was the main predictor of early graft dysfunction regardless of the size of the graft in a retrospective series of 134 patients undergoing LDLT [18]. Furthermore, the relation between the presence of portal hyper-perfusion and the development of SFSS with impairment of liver regeneration

has been well-established in patients with cirrhosis and hyperdynamic circulation who undergo liver transplantation [19, 20]. The portal vein pressure after hepatectomy has also been recently shown to independently predict the development of liver failure and mortality in patients without cirrhosis undergoing major liver resections [21]. Diverse perioperative strategies of portal blood flow modulation have successfully prevented the development of the SFSS in patients undergoing LDLT who received grafts below the lower limit (0.8%) of the graft-to-recipient body weight ratio (GRWR) [22, 23]. Portal pressure and portal blood flow, however, are not generally measured in hepatic surgeries. Based on all these reports, we recently suggested using the term “small-for-flow” syndrome in order to emphasize the relevance of portal hyperperfusion as a major factor responsible for the development of the SFSS and to encourage the investigation of blood flow modulation strategies that could expand the limits of what today we consider a safe liver resection [24].

We show some of the implications, similarities and dissimilarities between the SFSS and the “small-for-flow” concepts in Table 1. In the “small-for-flow” concept, the critical factor determining the development of liver dysfunction would not be the size of the liver remnant but the proportion between the mass of the liver remnant and the blood flow that it receives, reflected by the values of portal blood flow and pressure. A disproportionate increase of portal blood flow and portal pressure would lead to sinusoidal injury, to ischemic injury due to a compensatory reduction of blood flow in the hepatic artery, and to impairment of liver regeneration [20]. This could explain the requirement for bigger FRLVs to prevent the SFSS in patients with cirrhosis who have hyperdynamic circulation [25]. Similarly, tolerance to portal hyperperfusion is diminished when the liver presents steatosis, cirrhosis, or exposure to long chemotherapeutic cycles, resulting also in requirement of bigger FRLVs. The notion of “small-for-flow” syndrome also implies that predicting the SFSS may be achieved by intraoperative moni-

Table 1 Similarities and differences between the “small-for-size” and the “small-for-flow” concepts

	Small-for-size syndrome	Small-for-flow syndrome
Definition:	Reduced liver mass that is insufficient to maintain proper liver function.	Relative portal hyperperfusion of liver remnant that leads to liver dysfunction.
Predictive factors:	<ul style="list-style-type: none"> • Preoperative volumetry. • Indocyanine Green test. • FRLV estimation. 	Intraoperative measurement of: <ul style="list-style-type: none"> • Portal blood flow and pressure. • Hepatic artery flow.
Preventive/ therapeutic maneuvers:	<ul style="list-style-type: none"> • Portal vein embolization. • Two-stage hepatectomy. • ALPPS. 	<ul style="list-style-type: none"> • Perioperative portal modulation. • Regeneration preconditioning. If <i>established</i> , consider: <ul style="list-style-type: none"> • TIPS. • Splenic artery embolization.

ALPPS association of liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, FRLV future remnant liver volume, TIPS transjugular intra-hepatic portal-systemic shunt

toring of portal blood flow and pressure, and that strategies for perioperative modulation of these parameters may prevent the development of the SFSS [24].

Modulation of portal blood flow and pressure pushes the “size” limits in liver transplantation of small grafts

The scarcity of donor livers and the limitations for the use of brain-death donors in some countries has stimulated the use of reduced grafts in liver transplantation [26]. As a result, split liver transplantation for two adult recipients and LDLT techniques were developed [27]. The main limiting factor in both procedures was the development of the SFSS [11]. The estimation of the minimum liver graft volume was based on the graft weight/recipient weight ratio (GRWR), and GRWRs smaller than 1% were found to deleteriously impact the prognosis of liver transplantation [28].

Portal hyperperfusion was identified as a major factor responsible for the development of the SFSS in experimental liver transplantation in pigs [20], pointing to the modulation of portal blood flow and pressure as a potential strategy to prevent the SFSS in liver transplantation. Diverse pharmacological [29] and surgical [30, 31] approaches to reduce portal hyperperfusion have recently shown to prevent the SFSS in animal models of liver transplantation with small grafts.

Portal pressure has also been shown to be important in the pathogenesis of the SFSS [20, 30, 32]. Modulation of portal pressure by the embolization of the splenic artery, the creation of a portocaval shunt, or the perioperative administration of somatostatin have shown beneficial effects in clinical studies [22, 23]. In a large series of liver transplantation patients receiving the left lobe, Ikegami et al. showed that portal pressure modulation with splenic artery embolization or portosystemic shunt creation was an effective strategy for the use of small grafts [23], and identified a portal pressure >20 mmHg, a MELD score >20, the inpatient status and the blood loss as risk factors for developing SFSS. Importantly, transplantation of grafts with a GRWR of 0.6% was as successful as those with GRWR >0.8%, demonstrating that the “size limits” of the liver grafts can be expanded by modulating portal blood flow and pressure. Potential mechanisms by which the modulation of portal blood flow and pressure could prevent the SFSS may involve the decrease of shear-stress and sinusoidal injury, and the improvement of hepatic microcirculation, oxygenation, and hepatocyte function.

Strategies for pushing the “size” limits in hepatic resections: focus on the liver volume

Approximately, 1–5% of patients undergoing a major hepatectomy will have a remnant liver mass that will not be

Table 2 Common techniques for increasing the remnant liver volume before major liver resections

-
- Portal vein embolization (PVE).
 - Two stage hepatectomy:
 - 1st stage: Resection of tumor in less affected lobe + PVE of second affected lobe.
 - 2nd stage: Extended hepatectomy.
 - Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS):
 - 1st stage: Liver partition and portal vein ligation of diseased hemiliver.
 - 2nd stage: Extended hepatectomy.
-

sufficient to support the metabolic requirements, resulting in the development of the SFSS [11, 12]. In 2011, an international consensus defined “post-hepatectomy liver failure” as a “postoperatively acquired deterioration in the ability of the liver to maintain its synthetic, excretory, and detoxifying functions, characterized by an increased INR and hyperbilirubinemia on or after postoperative day 5” [13]. The “50-50” criteria is generally used to make the diagnosis, and comprise the presence of prothrombin rate inferior to 50% and serum bilirubin above 50 $\mu\text{mol/l}$ in the third and fifth postoperative days [14]. Being the FRLV the main limiting factor to indicate hepatic surgery in patients with liver tumors, efforts in the last 30 years have focused on the development of diverse strategies for increasing the FRLV and, therefore, the number of patients eligible for surgery (Table 2).

One of the most common approaches to increase the FRLV prior to surgery is the performance of a PVE [33, 34], which is reasonably safe and results in increases of 8–27% of FLRV [35]. PVE is associated with improvement of the function of the liver remnant, with attenuation of the effects of portal hyperperfusion, and with preservation of the liver regenerative response [36]. Performance of a PVE, however, is associated with several drawbacks. A major one is that the time to achieve the required increase of the FRLV may be as long as 4–6 weeks in more than 80% of the patients, and in some of them it is never achieved [12]. Liver hypertrophy is known to be slower in diabetic patients [37]. During this time, the risk of disease progression is high because patients cannot receive chemotherapy. Moreover, promotion of neoplastic cell growth in the non-embolized lobes may be observed during this time. As a result of these problems, a curative liver resection cannot be completed in as many as 20% of the patients undergoing a PVE.

A second potential approach is the so-called “two stage hepatectomy” [38]. This strategy is used in patients with bilobar colorectal liver metastases, who have a poor prognosis unless a complete resection is achieved [39]. Two stage hepatectomy consists of the resection of the tumor in the less affected lobe followed by portal embolization of the second affected lobe. If an estimated FRLV higher than 20%

is achieved, a second surgery with extended hepatectomy is performed. This strategy aims to prevent the growth of tumor cells in the non-embolized lobe and to increase the number of patients who can benefit from a liver resection. Again, the delay from the first surgery to the final extended hepatectomy may be from 3 to 6 months. In a recent publication by Homayounfar et al., the second stage hepatectomy was accomplished in 79.2% of the patients and the mortality and morbidity rates were 5.3% and 57.9%, respectively [40].

Another new strategy for patients with limited FRLV has recently been described, consisting of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) [41]. This strategy increases up to 74% the FRLV in a mean of 9 days, and recent reports show increases of 69% of the FRLV as early as 3 days after ALPPS [42]. Therefore, liver resection can be performed between 4 and 8 days after ALPPS. Despite inducing a rapid hepatic hypertrophy and reducing posthepatectomy liver failure, ALPPS is associated with high morbidity (68%) and mortality (12%) rates [43]. ALPPS may also be used as a rescue therapy for patients with insufficient FRLV after PVE, as growth induction by ALPPS is not impaired [42].

Strategies for pushing the “size” limits in hepatic resections: focus on the flow

All the approaches described in the previous paragraphs focus on increasing the FRLV and they have shown to be useful in the management of patients with extensive liver disease [12]. In the studies of patients treated with ALPPS, however, the rates of morbidity and mortality are unusually high even in patients that achieved FRLVs considered being safe [42]. We believe that this observation reflects an incomplete knowledge of the mechanisms leading to the SFSS as well as of how these new surgical strategies influence such mechanisms.

The perioperative monitoring of portal blood flow and pressure is a potential way of increasing our understanding of the SFSS in extended hepatic resections as well as the effects of the new surgical strategies [24]. The experience in LDLT shows that liver grafts that fulfill the “size” requirements may develop the SFSS if portal hyperperfusion is present [18] and, vice versa, the SFSS can be prevented in liver grafts that are considered “too small” if modulation of portal blood flow during LDLT is performed. These observations suggest that portal modulation maneuvers should also be implemented during the second procedure of a two-stage hepatectomy or ALPPS if portal hypertension is detected. Strategies such as somatostatin infusion or splenic artery ligation could be performed, with re-evaluation of the portal blood flow and pressure. In case of persistent

portal hypertension refractory to the previous maneuvers, the creation of a porto-caval shunt surgically or with a transjugular intra-hepatic portal-systemic shunt (TIPS) could be performed. In this line, some studies have reported the attenuation of the SFSS in patients undergoing LDLT [44, 45].

Strategies for pushing the “size” limits in hepatic resections: focus on regeneration preconditioning

Based on the “regenerating liver” concept introduced by Nagano et al. [46], regeneration preconditioning is another potential hepatoprotective approach for improving the tolerance to extended hepatectomy (Fig. 1). In this approach, the aim would be to stimulate liver regeneration prior to surgery in order to increase the number of hepatocytes that are in a primed or proliferating state when the extended hepatectomy is performed, resulting in improved tolerance and faster liver regeneration. Based on theoretical modeling, it has been suggested that increasing the metabolic load prior to an extended hepatectomy or decreasing the metabolic load after an extended hepatectomy could also result in improved recoveries [47].

If confirmed by clinical and experimental studies, the concept of “regeneration preconditioning” could change the current assumption that surpassing a certain liver volume threshold after PVE is necessary for a successful subsequent extended hepatic resection. In addition, the most convenient period to perform the extended hepatectomy could be between 24 and 72 h after the PVE, when the peak of DNA synthesis takes place. The current practice of waiting 3–4 weeks after the PVE before performing the extended hepatectomy, therefore, probably results in the loss of the benefits of regeneration preconditioning. Regeneration preconditioning is a strategy for improving the safety of liver resections that should be further explored in experimental studies.

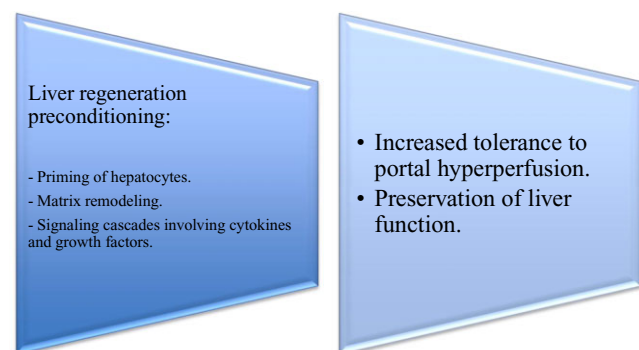


Fig. 1 Concept of liver regeneration preconditioning

Conclusions

The increased use of small liver grafts and the increasing need for expanding the indications of curative liver surgery in patients with hepatic tumors has improved our understanding of the mechanisms responsible for the development of the SFSS. It is increasingly clear that size is not all that matters in the development of liver dysfunction after extended hepatectomies. Increasing the size of the future liver remnant, the introduction of the “small-for-flow” concept with the perioperative monitoring and modulation of portal blood flow and pressure, and the exploration of the potential effects of regeneration preconditioning are all promising strategies that could help to expand the indications and increase the safety of liver surgery.

Acknowledgment JMA was funded by a grant from Sociedad Española de Trasplante Hepático SETH-2012.

Conflict of interest None declared.

References

- Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, Adam R, Zidani R, Kunstlinger F, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol*. 1999;10:663–9.
- Lee SG. Living-donor liver transplantation in adults. *Br Med Bull*. 2010;94:33–48.
- Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, Kohne CH, Ychou M, Sobrero A, et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer*. 2007;43:2037–45.
- Robinson S, Manas DM, Pedley I, Mann D, White SA. Systemic chemotherapy and its implications for resection of colorectal liver metastasis. *Surg Oncol*. 2011;20:57–72.
- Jaecck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber JC, Bachellier P. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2004;240:1037–49; discussion 1049–51.
- Truant S, Oberlin O, Sergeant G, Lebuffe G, Gambiez L, Ernst O, et al. Remnant liver volume to body weight ratio $>$ or $\geq 0.5\%$: a new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver. *J Am Coll Surg*. 2007;204:22–33.
- Gruttadauria S, Vasta F, Minervini MI, Piazza T, Arcadipane A, Marcos A, et al. Significance of the effective remnant liver volume in major hepatectomies. *Am Surg*. 2005;71:235–40.
- Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Iacono C. How much remnant is enough in liver resection? *Dig Surg*. 2012;29:6–17.
- Starzl TE, Putnam CW, Groth CG, Corman JL, Taubman J. Alopécia, ascites, and incomplete regeneration after 85 to 90 per cent liver resection. *Am J Surg*. 1975;129:587–90.
- Pack GT, Islami AH, Hubbard JC, Brasfield RD. Regeneration of human liver after major hepatectomy. *Surgery*. 1962;52:617–23.
- Tucker ON, Heaton N. The “small for size” liver syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11:150–5.
- Golse N, Bucur PO, Adam R, Castaing D, Sa Cunha A, Vibert E. New paradigms in post-hepatectomy liver failure. *J Gastrointest Surg*. 2013;17:593–605.
- Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011;149:713–24.
- Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The “50-50 criteria” on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg*. 2005;242:824–8; discussion 828–9.
- van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH, Lang H, Malago M, Jalan R, et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int*. 2008;28:767–80.
- Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, et al. Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol*. 1993;9:298–304.
- Demetris AJ, Kelly DM, Eghtesad B, Fontes P, Wallis Marsh J, Tom K, et al. Pathophysiologic observations and histopathologic recognition of the portal hyperperfusion or small-for-size syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:986–93.
- Vasavada BB, Chen CL, Zakaria M. Portal flow is the main predictor of early graft dysfunction regardless of the GRWR status in living donor liver transplantation—A retrospective analysis of 134 patients. *Int J Surg*. 2014; doi: 10.1016/j.ijssu.2013.12.006.
- Jiang SM, Zhou GW, Zhang R, Peng CH, Yan JQ, Wan L, et al. Role of splanchnic hemodynamics in liver regeneration after living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009;15:1043–9.
- Fondevila C, Hessheimer AJ, Taura P, Sanchez O, Calatayud D, de Riva N, et al. Portal hyperperfusion: mechanism of injury and stimulus for regeneration in porcine small-for-size transplantation. *Liver Transpl*. 2010;16:364–74.
- Allard MA, Adam R, Bucur PO, Termos S, Cunha AS, Bismuth H, et al. Posthepatectomy portal vein pressure predicts liver failure and mortality after major liver resection on noncirrhotic liver. *Ann Surg*. 2013;258:822–9; discussion 829–30.
- Kaido T, Mori A, Ogura Y, Hata K, Yoshizawa A, Iida T, et al. Lower limit of the graft-to-recipient weight ratio can be safely reduced to 0.6% in adult-to-adult living donor liver transplantation in combination with portal pressure control. *Transplant Proc*. 2011;43:2391–3.
- Ikegami T, Shirabe K, Soejima Y, Yoshizumi T, Uchiyama H, Yamashita Y, et al. Strategies for successful left-lobe living donor liver transplantation in 250 consecutive adult cases in a single center. *J Am Coll Surg*. 2013;216:353–62.
- Asencio JM, Vaquero J, Olmedilla L, Garcia Sabrido JL. “Small-for-flow” syndrome: shifting the “size” paradigm. *Med Hypotheses*. 2013;80:573–7.
- Imura S, Shimada M, Ikegami T, Morine Y, Kanemura H. Strategies for improving the outcomes of small-for-size grafts in adult-to-adult living-donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15:102–10.
- de Villa VH, Lo CM, Chen CL. Ethics and rationale of living-donor liver transplantation in Asia. *Transplantation*. 2003;75:S2–5.
- Yan JQ, Becker T, Peng CH, Li HW, Klempnauer J. Split liver transplantation: a reliable approach to expand donor pool. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2005;4:339–44.
- Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, et al. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation*. 1999;67:321–7.

29. Kelly DM, Zhu X, Shiba H, Irefin S, Trenti L, Cocieru A, et al. Adenosine restores the hepatic artery buffer response and improves survival in a porcine model of small-for-size syndrome. *Liver Transpl.* 2009;15:1448–57.
30. Hessheimer AJ, Fondevila C, Taura P, Munoz J, Sanchez O, Fuster J, et al. Decompression of the portal bed and twice-baseline portal inflow are necessary for the functional recovery of a “small-for-size” graft. *Ann Surg.* 2011;253:1201–10.
31. Rey J, Uemoto S. Percutaneously adjustable portal vein banding device could prevent post-operative liver failure—artificial control of portal venous flow is the key to a new therapeutic world. *Med Hypotheses.* 2009;73:640–50.
32. Ogura Y, Hori T, El Moghazy WM, Yoshizawa A, Oike F, Mori A, et al. Portal pressure <15 mm Hg is a key for successful adult living donor liver transplantation utilizing smaller grafts than before. *Liver Transpl.* 2010;16:718–28.
33. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunven P, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery.* 1990;107:521–7.
34. Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG, et al. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Ann Surg.* 2003;237:686–91; discussion 691–83.
35. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg.* 2008;247:49–57.
36. Hammond JS, Guha IN, Beckingham IJ, Lobo DN. Prediction, prevention and management of postresection liver failure. *Br J Surg.* 2011;98:1188–200.
37. Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Uesaka K, Kin Y, et al. Changes in hepatic lobe volume in biliary tract cancer patients after right portal vein embolization. *Hepatology.* 1995;21:434–9.
38. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg.* 2000;232:777–85.
39. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S, Irish W, et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery.* 1994;116:703–10; discussion 710–701.
40. Homayounfar K, Liersch T, Schuetze G, Niessner M, Goralczyk A, Meller J, et al. Two-stage hepatectomy (R0) with portal vein ligation—towards curing patients with extended bilobular colorectal liver metastases. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24:409–18.
41. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg.* 2012;255:405–14.
42. Knoefel WT, Gabor I, Rehders A, Alexander A, Krausch M, Schulte am Esch J, et al. In situ liver transection with portal vein ligation for rapid growth of the future liver remnant in two-stage liver resection. *Br J Surg.* 2013;100:388–94.
43. Li J, Girotti P, Konigsrainer I, Ladurner R, Konigsrainer A, Nadalin S. ALPPS in right trisectionectomy: a safe procedure to avoid postoperative liver failure? *J Gastrointest Surg.* 2013;17: 956–61.
44. Sampietro R, Ciccarelli O, Wittebolle X, Goffette P, Verbaandert C, Lerut J. Temporary transjugular intrahepatic portosystemic shunt to overcome small-for-size syndrome after right lobe adult split liver transplantation. *Transpl Int.* 2006;19:1032–4.
45. Xiao L, Li F, Wei B, Li B, Tang CW. Small-for-size syndrome after living donor liver transplantation: successful treatment with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Liver Transpl.* 2012;18:1118–20.
46. Nagano Y, Nagahori K, Kamiyama M, Fujii Y, Kubota T, Endo I, et al. Improved functional reserve of hypertrophied contra lateral liver after portal vein ligation in rats. *J Hepatol.* 2002;37: 72–7.
47. Furchtgott LA, Chow CC, Periwal V. A model of liver regeneration. *Biophys J.* 2009;96:3926–35.